Г. И. МИЛЬШТЕЙН, Л. И. СПИВАК

ПСИХОТОМИМЕТИКИ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ 1971

УДК 616.89-085.214

Психотомиметики, Мильштейн Г. И., Спивак Л. И., 1971 г.

В книге изложены основные проблемы, связанные с экспериментальным и клиническим изучением психотомиметиков — фармакологических препаратов, вызывающих у здоровых людей нарушения психической деятельности («модельные» психозы). Приведена классификация психотомиметиков на основе их химической структуры и фармакологических свойств. Рассмотрены принципы экспериментального (предклинического) изучения и последующего клинического исследования препаратов. Обсуждена возможность использования животных разных видов для моделирования психических расстройств, а также адекватность применяемых физиологических тестов и дано описание некоторых рекомендуемых методик. Предложена схема клинических наблюдений. Основное внимание уделено психотомиметикам, относящимся к производным лизергиновой и гликолевой кислот. Препараты каждой группы охарактеризованы с точки зрения их фармакологических свойств, распределения в мозгу, взаимоотношения структуры и действия, влияния на спонтанное и условнорефлекторное поведение животных, действия на спонтанную и вызванную биоэлектрическую активность структур мозга, особенностей клинической картины психических расстройств у людей и механизма психотомиметического действия. Приведены основные сведения, необходимые для дифференциальной диагностики и лечения психических нарушений, вызванных психотомиметиками указанных двух групп. Перечислены осложнения и неблагоприятные последствия, развивающиеся у людей при применении психотомиметиков. Список использованной литературы содержит свыше 800 источников. Книга рассчитана на фармакологов, токсикологов, физиологов, биохимиков, психиатров, невропатологов.

Монография содержит 23 рисунка, 18 таблиц, библиография — 830 названий.

5-3-12
85-71

ПРЕДИСЛОВИЕ

Психические расстройства обратимого характера, вызванные главным образом растительными ядами, известны с древних времен. На эту тему имеется обширная литература, обзор которой недавно проведен Lara (1966). Тем не менее, широкий интерес к психотомиметикам возник после того, как Hofmann (1943) получил полусинтетическим путем диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК) и обнаружил его галлюциногенные свойства. Позднее К. Лос (1963) определил психотомиметики как фармакологические препараты, первично вызывающие у здоровых людей заметные нарушения психической деятельности («модельные» психозы). Несомненно, что именно с ДЛК началась новая страница в изучении психотомиметиков. ДЛК приобрел особое положение в связи с его способностью оказывать психотомиметический эффект в ничтожно малых дозах (0,001 *мг/кг*). Несмотря на то, что со времени открытия психотомиметических свойств ДЛК прошло 25 лет, не удалось найти другой препарат с такой высокой активностью. Немаловажную роль сыграло и то обстоятельство, что психические расстройства, возникавшие у людей после приема ДЛК, напоминали отдельные проявления шизофренического заболевания. И хотя после того, как клиника лизергинового психоза была хорошо изучена и подавляющее большинство исследователей отказались от отождествления этого состояния с шизофренией, представление об «эндогенных» и «экзогенных» симптомах и синдромах подверглось существенному пересмотру и продолжает оставаться предметом острой дискуссии.

Психотомиметики относятся к психофармакологическим препаратам. Delay — автор наиболее распространенной группировки последних — выделяет психолептики (успокаивающие и антипсихотические средства), психоаналептики (возбуждающие и антидепрессанты) и психодислептики, или, иначе, психотомиметики (вещества, вызывающие психические расстройства).

В настоящее время известны психотомиметики различной химической структуры. Основные представители фармакологических препаратов этого типа будут перечислены ниже, однако следует подчеркнуть, что, судя по опубликованной литературе, наибольший интерес, помимо ДЛК, представляют психотомиметики, обладающие центральными холинолитическими свойствами, или, как их называют, исходя из химической структуры, — гликолаты. Внимание к этой группе психотомиметиков объясняется следующими причинами. Среди производных гликолевой кислоты найдены высокоактивные препараты, хотя и значительно уступающие ДЛК. Клиническая

картина временного психоза, возникающего под влиянием таких психотомиметиков, как указывают, например, Gershon (1966) и Brown с соавт. (1966), может в большей степени напоминать эндогенные психические расстройства, чем лизергиновый психоз. Кроме того, психотомиметики-гликолаты, будучи холинолитиками, по механизму действия связаны с ацетилхолиновой медиацией.

Все изложенное послужило авторам основанием для того, чтобы при освещении различных сторон действия психотомиметиков ограничиться материалами, относящимися к ДЛК и центральным холинолитикам — производным гликолевой кислоты.

Известно, что психотомиметики с определенным успехом используются как вспомогательные средства при психотерапии. Описаны и попытки применения психотомиметиков, чаще в сочетании с другими психофармакологическими препаратами, для лечения хронических форм шизофрении, так называемых функциональных психозов и некоторых других психических расстройств. Все же наибольшее значение психотомиметиков состоит в том, что с их помощью можно моделировать психопатологические состояния. Другими словами, психотомиметики позволили при изучении психических болезней перейти от наблюдения к опыту. Разница между этими двумя методами велика. «Наблюдение собирает то, что ему предлагает природа, опыт же берет у природы то, что он хочет» (И. П. Павлов).

Возможность создания модельных психозов явилась серьезным стимулом в развитии экспериментальной психиатрии и в широком использовании биохимических, физиологических и фармакологических подходов в изучении патогенеза душевных заболеваний.

Необходимо подчеркнуть, что значение психотомиметиков как орудия исследования выходит за рамки психиатрии. Возможность создания и воспроизведения психических расстройств не менее важна для физиологии центральной нервной системы и особенно физиологии и патологии высшей нервной деятельности, а также для психологии. К сожалению, надо признать, что психотомиметики как «фармакологические ключи» используются пока весьма ограниченно и не всегда правомерно. Может быть, одной из причин этого является недостаточное число публикаций обзорного характера.

В настоящей книге сделана попытка систематизировать фармакологические, физиологические, электрофизиологические и биохимические данные, сопоставить их с клинической картиной и изложить существующие, хотя и далеко не исчерпывающие, представления о механизме действия психотомиметиков указанных двух групп.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХОТОМИМЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Психотомиметическими свойствами могут обладать препараты с различной химической структурой. Наиболее активные препараты являются производными лизергиновой и гликолевой кислот. Тем не менее, известны достаточно действенные психотомиметики другого строения.

На основании материалов, приведенных в работах Н. Н. Яровенко (1964), Downing (1962), Jacobsen (1963), Cohen (1967), исходя из химического строения психотомиметиков, можно выделить 6 основных групп. Приводим такую классификацию (дозировки приведены в тех случаях, когда они известны).

1. ПРОИЗВОДНЫЕ ЛИЗЕРГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

$CON(C_2H_5)_2$ … NCH_3 … NH

Диэтиламид лизергииовой кислоты (ДЛК). В дозе 0,001 *мг/кг* вызывает у здоровых людей психотическое состояиие продолжительиостью 5—10 *ч.*

$CON<(CH_2—CH_2)(CH_2—CH_2)>O$ … NCH_3 … NH

Морфолид лизергииовой кислоты. В дозе 0,002—0,003 *мг/кг* приводит к иарушениям психической деятельиости иа 1—2 *ч.*

$CONC_2H_5$, H_2 … NCH_3 … NH

Этиламид лизергииовой кислоты. В дозе 0,01—0,02 *мг/кг* оказывает психотомиметический эффект иа 4—6 *ч.*

1-ацетил-диэтиламид лизергиновой кислоты. Близок по активности к ДЛК.

2. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИПТАМИНА

Диметилтриптамин (ДМТ). В дозе 1 *мг/кг* вызывает нарушения психики продолжительностью 1—6 *ч.*

Буфотенин. 5-гидрокси-NN-диметилтриптамин. По психотомиметической активности в 10—15 раз слабее ДМТ.

Диэтилтриптамин. В дозе 1 *мг/кг* приводит к расстройствам психики на 2—3 *ч.*

Дипропилтриптамин. Обладает такой же психотомиметической активностью, как диэтилтриптамин.

Альфа-метилтриптамин. Приблизительно в 3 раза активнее диэтилтриптамина.

Псилоцин. 4-гидрокси-NN-диметилтриптамин. В дозе 0,1—0,2 *мг/кг* оказывает психотомиметическое действие, продолжающееся 2—4 *ч.*

Фосфорный эфир псилоцина (псилоцибин). По активности близок к псилоцину.

3. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛЭТИЛАМИНА

Мескалин. 3,4,5-триметоксифенилэтиламин. В дозе 5—10 *мг/кг* вызывает модельный психоз длительностью 10—12 *ч.*

3,4,5-триметоксифенилизопропиламин. По активности сходен с мескалином.

3,4-диметоксифенилэтиламин. В два раза менее активен, чем мескалин.

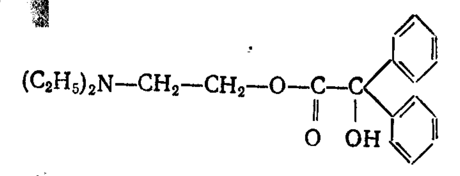
2,5-диметокси-4-метил-амфетамин (STP). В дозе 0,05 *мг/кг* вызывает психические расстройства продолжительностью до 10 *ч.*

4. ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ.

Дитран (JB-329). 1-этил-3-пиперидилциклопентил-фенилгликолат. В дозе 0,05—0,2 *мг/кг* обладает психотомиметической активностью; продолжительность эффекта — 10—36 *ч.*

N-метил-3-пиперидил-бензилат (JB-336). В дозе 0,1—0,2 *мг/кг* приводит к расстройству психики продолжительностью до 10 *ч.*

N-этил-3-пиперидил-бензилат (JB-318). Обладает психотомиметической активностью, сходной с JB-336.



Бенактизин, амизил. Диэтиламиноэтил-бензилат. В дозах более 0,1—0,2 *мк/кг* вызывает психические расстройства.

N - метил - 2-пирролидил-метил-циклопентил-фенил-гликолат. В дозе 0,4 *мг/кг* оказывает психотомиметическое действие, длящееся несколько дней.

5. КАННАБИНОЛЫ.

Каннабиол. 1-гидрокси-6,6,9-триметил-3-пентилдибензопиран — действующее начало гашиша.

Тетрагидроканнабиол. В 10 раз менее активен, чем каннабиол.

Парагексил (сингексил). Оказывает психотомиметический эффект в дозе 0,1—3 *мг/кг.*

6. РАЗНЫЕ

Сернил, фенциклидин — (1-фенилциклогексил)-пиперидин. Психотомиметическая доза — 0,03—1 *мг/кг.*

Ибогаин. Психотомиметическая активность неизвестна (как и у **ибогамина**, ибогалина, гармалина, 1,2,3,4-тетрагидрогармина, гармина).

Ибогамин

Ибогалин

Гармин

Гармалин

1,2,3,4,-тетрагидрогармин

Horibe (1968) предложил деление психотомиметиков по иному принципу, учитывающему основные фармакологические свойства препаратов.

I. Адренергические психотомиметики:
 А. Содержащие индол:
  1. Производные спорыньи: ДЛК.
  2. Производные триптамина:
   а) алкилтриптамины: α-метилтриптамин, N, N-диметилтриптамин, N, N-диэтилтриптамин.
   б) алкилгидрокситриптамины: псилоцибин, псилоцин, буфотенин.
  3. Другие алкалоиды: гармин, иохимбин, бульбокапнин, ибогаин.
  4. Аминохромы: адренохром, адренолютин.
 Б. Не содержащие индола: мескалин, метамфетамин, амфетамин, кокаин.

II. Антихолинергические психотомиметики:
  1. Алкалоиды: атропин, скополамин.
  2. Синтетические препараты: МЕ-16, дексоксодрол, 1-этил-3-пиперидилциклопентил-фенилгликолат.

III. Смешанная группа: налорфин, фенциклидин и др.

Классификация Horibe является наиболее удачной из существующих в настоящее время, однако и она не свободна от недостатков. Прежде всего следует отметить, что, несмотря на функциональную направленность, классификация Horibe не отражает характера психотомиметического эффекта, являющегося основным для этой группы препаратов. Очевидно, исследования ближайших лет позволят создать классификацию, лишенную этих недостатков.

Дальнейшее изложение посвящено наиболее активным психотомиметикам — препаратам антихолинергического действия и диэтиламиду лизергиновой кислоты, относящемуся по схеме Horibe к адренергическим препаратам.

ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ПСИХОТОМИМЕТИКОВ

(предклиническое и клиническое исследования)

Соотношение экспериментальных и клинических данных является одной из наиболее трудных проблем современной фармакологии. По существу, этот вопрос не решен однозначно для большинства классов препаратов. Дело тем более осложняется, когда речь идет о химических соединениях, оказывающих влияние на психическую деятельность человека.

Прежде чем приступить к исследованию препаратов психотомиметического действия, необходимо решить вопрос об адекватности использования обычного метода экспериментн-

рования на лабораторных животных. При этом в первую очередь следует иметь в виду, что у всех видов животных отсутствует вторая сигнальная система, определяющая в физиологическом отношении особенности человеческой психики в норме и патологии. В то же время нельзя не учитывать, что вторая сигнальная система функционирует на основе первой. Естественно, что функциональные изменения первой сигнальной системы, объективно регистрируемые в опытах на животных, являются основанием для прогнозирования нарушений второй сигнальной системы. Тем не менее, полностью воспроизвести у животных психопатологические состояния невозможно. Это утверждение справедливо и по отношению к эффектам, вызываемым психотомиметиками.

Психодислептические эффекты в их полной картине можно наблюдать только на человеке (Jacob, 1965; Ferster, 1967). Таким образом, нарушения, возникающие у животных, подвергшихся воздействию психотомиметиков, представляют собой только модель изучаемого процесса и, как всякая модель, являются известным упрощением, лишь более или менее достоверной копией оригинала. И. В. Давыдовский (1962) указывает, что модельные опыты, будучи направленными на воспроизведение болезней человека у животных, преследуют несколько задач: воссоздать клинико-анатомический комплекс симптомов, характеризующих данную болезнь, этиологически обосновать эту болезнь, раскрыть ее патогенез и возможности лечения. Конечно, модель не охватывает всех сторон патологического процесса, но биологические модели тем и характерны, что в результате некоторого упрощения естественных ситуаций они позволяют выделить для специального исследования те или иные стороны изучаемого процесса.

Поскольку при моделировании искусственных психопатологических состояний встают те же задачи, можно прийти к заключению, что изучение действия психотомиметиков на лабораторных животных допустимо и необходимо при условии четкого представления о возможностях и границах таких экспериментов и отборе наиболее адекватных методик исследования и видов животных. Изучение влияния психотропных средств на животных обычно проводят в трех главных аспектах: поведенческом, электрофизиологическом и биохимическом (В. В. Закусов, 1967).

В основе подавляющего большинства методических приемов и тестов, предложенных для фармакологического изучения психотомиметиков и других психотропных препаратов, лежит оценка тех или иных форм поведения.

Такой подход основан прежде всего на работах И. П. Павлова, положивших начало объективному изучению высшей нервной деятельности (поведения) животных. Нельзя забывать также, что психическая деятельность человека неизменно сопровождается определенными поведенческими, двигательными проявлениями. Об этом впервые писал в своих «Рефлексах головного мозга» И. М. Сеченов: «Психическая деятельность человека выражается, как известно, внешними признаками»... И далее: «Все внешние проявления мозговой деятельности могут быть сведены на мышечное движение». Мысль И. М. Сеченова, встретившая в свое время резкие возражения, теперь общепринята и лежит в основе многих физиологических и психопатологических представлений.

В настоящее время не вызывает сомнений, что именно изучение поведения является единственно возможным путем для подхода к экспериментальной оценке и характеристике действия психотропных препаратов в опытах на животных. Как пишет Joyce (1967), невозможно говорить о психике и мозге, не используя «язык поведения и химии». Bradley (1959) предложил пользоваться термином «поведенческая фармакология», имея в виду решение задач психофармакологии в опытах на животных.

Вместе с тем, нельзя забывать о трудностях, вытекающих из сопоставления нарушений поведения животных и человека. Совершенно очевидно, что прямые аналогии в этом случае не правомерны, а окончательное заключение может быть получено только в результате анализа действия препарата на человека. В этом плане вызывает возражение раздел «Галлюциногены» в «Руководстве по фармакологии» (1961), где указано, что исследования на человеке позволяют получить лишь субъективные данные, тогда как опыты на животных дают объективную оценку психотомиметического действия. Несомненно, что как раз лучшим и наиболее простым выходом из положения было бы изучение психотомиметической активности препаратов на людях, но, по понятным причинам, основная часть исследований должна проводиться на животных. Поэтому чрезвычайно важна и сложна задача по отбору методик, позволяющих наиболее близко подойти к ответу на поставленный вопрос. Можно в этом отношении согласиться с Irwin (1959), утверждающим, что, поскольку животные, как правило, менее чувствительны к действию препаратов, для экспериментального изучения фармакологических средств на животных должна использоваться более чувствительная техника. Выбор адекватных методов исследования затрудняется еще и тем, что, как подчеркнул Evarts (1959), речь идет об изучении процессов, природа которых недостаточно ясна; это затрудняет выполнение условий, выдвинутых Russel (1960), относительно использования «гомологичных» видов поведения, т. е. подобных как по происхождению, так и основной структуре.

В литературе представлено немало методических приемов, предложенных для этой цели. Boissier (1958), анализируя опубликованные материалы, делает вывод, что изучается действие препаратов на общее поведение животных (клиническое наблюдение и регистрация подвижности), на инстинктивное поведение и на необученные реакции (образование паутины пауками, строительство гнезд птицами, агрессивность обезьян), на обученное или вызванное поведение (условные рефлексы с реакцией избегания или с возмещением), на поведение в конфликтной ситуации (экспериментальный невроз, поведение крысы под электрическим током). Это перечисление можно было бы продолжить, так как предложено значительное число методик для оценки каждого из видов поведения. К сожалению, еще не существует единой точки зрения относительно значения каждого из предлагаемых приемов.

Никак нельзя отрицать роль клинического наблюдения над животными, подвергшимися воздействию психодислептиков. М. А. Гольденберг (1941—1961), используя клинические наблюдения при изучении атропиновых и акрихиновых экспериментальных психозов у собак, подробно описал поведение, напоминающее оглушение, делирий, кататонический синдром, астенический синдром, сумеречное состояние. Данные М. А. Гольденберга показывают, как много может дать наблюдение квалифицированного психиатра над животными. В то же время нельзя не обратить внимания на то, что видимые нарушения общего состояния и спонтанного поведения животных проявляются при воздействии значительных количеств препарата. Кроме того, нередко введение одной и той же дозы препарата приводит к развитию неоднотипных изменений поведения, что делает весьма затруднительным суждение о сравнительной характеристике изучаемых средств. Beaulnes, Viens (1961) указывают, что одной из основных задач всей фармакологии должно явиться объективное и количественное определение действия медикаментов. И с этих позиций совершенно очевидно большое значение дополнительного инструментального изучения поведения, позволяющего проводить опыт в стандартных условиях и получать вполне определенные количественные показатели, так как попытки количественного анализа клинического состояния животных недостаточно убедительны (Norton, 1957).

Каким же методикам и какому виду животных следует отдать предпочтение? К сожалению, единого ответа на этот вопрос не существует. Даже беглое знакомство с литературой показывает наличие противоположных точек зрения.

Некоторые из предложенных методов не могут быть признаны вполне адекватными, поскольку уровень развития нервной системы используемых объектов обусловливает их низкую чувствительность к препаратам, обладающим специфическим психотомиметическим действием.

Так, Tamano, Kuriaki (1961) вводили препараты гусеницам или куколкам шелкопряда и следили за аномалиями развития и деформации куколки и бабочки. Christiansen, Baum, Witt (1962) предложили использовать пауков, считая показателем действия психотомиметиков искажение обычного рисунка паутины. Masserman (1959) привел данные о возможности использования в качестве объектов наблюдения амеб и тараканов. Trout (1952) предложил для исследования психотропных препаратов метод, включающий регистрацию мышечной активности рыб в условиях искусственно созданной стресс-ситуации, возникающей при гипоксии.

В большинстве работ, посвященных оценке психофармакологических средств, в качестве основного показателя их действия используется изменение поведения крыс и мышей. Например, Bradley (1956—1959) предложил методический прием, в основе которого лежит выработанная реакция надавливания на рычаг (модифицированный ключ). Применяя звуковой и болевой раздражители, т. е. как бы «накладывая» условные тормозящие агенты на выработанную реакцию, автор имел возможность получить так называемый «условный эмоциональный ответ». Аналогичной методикой пользовались Gatti (1957), Benešovà (1963). Olds, Killam, Eiduson (1957) и Benson (1960) усложнили опыт, включив систему самораздражения, заключающуюся в том, что крыса, нажимая на рычаг, раздражает через предварительно вживленные электроды определенные области центральной нервной системы. Подобное усовершенствование позволяет дополнительно анализировать корреляции между локализацией раздражаемого участка мозга и изменением поведения при воздействии изучаемого препарата.

Немало методических приемов исследования поведения животных построено на основе условной или безусловной реакций избегания. В опытах на мышах и крысах многие авторы пользовались методикой Macht (по Winter, Flataker, 1951, 1958). Основным показателем при этом служило время подъема животного по вертикальному канату после воздействия условного (звук) или безусловного (ток) раздражителей. Сходные технические приемы были использованы Miller (1957), Jacobsen (1957), Taeschler, Gerletti (1958), Hoagland, Perger, Pennell, Freeman (1960), Marino, Banchi (1962), Bovet, Amorico (1963), Sidley, Schoenfeld (1963).

Verhave, Oven, Slater (1958) обучали крыс прыгать через перегородку, разделяющую две камеры, на решетчатый пол, куда попеременно подавался ток, сочетавшийся с действием

условного раздражителя. Этот же принцип был положен в основу специальных камер типа «jumping box», использованных Stevens, Kim, MacLean (1961) для работы с кошками, а Bruch (1957), Niemegeers, Janssen (1960) — для изучения поведения собак. Результаты, полученные упомянутыми авторами, показывают, что принцип реакции избегания весьма целесообразно использовать при оценке влияния психофармакологических препаратов на обученное поведение животных.

В лаборатории П. С. Купалова для изучения влияния фармакологических препаратов, в том числе холинолитиков, широко использовались ситуационные условные рефлексы (П. С. Купалов с соавт., 1964; А. Т. Селиванова, 1962).

До настоящего времени совершенно недостаточное внимание было уделено инструментальному исследованию влияния психотомиметических веществ на поведение обезьян. Можно сослаться лишь на материалы Brady (1958, 1959), который изучал эффект транквилизаторов, используя тот же методический прием, предложенный им для оценки поведения крыс.

Другие методические варианты, пригодные для работы с обезьянами, описаны Smith с соавт. (1957), Dean, Davis (1959), Miles, Blonquist (1960).

Подводя итоги приведенным данным, нельзя не согласиться с мнением Brady (1959), что многочисленные попытки изучать влияние психофармакологических препаратов на поведение животных до настоящего времени не систематизированы, а результаты исследований нередко оказывались противоречивыми.

При оценке предложенных и использованных методических приемов, число которых достаточно велико, необходимо определить, отвечают ли они ряду требований. Russel (1960) указывает, что для решения вопроса об адекватности и пригодности того или иного технического приема необходимо выяснить, измеряет ли данная техника то, что подлежит измерению, и измеряет ли она постоянно все то, что должна измерять.

Кроме того, нужно учитывать простоту и экономичность предлагаемых экспериментальных установок и методик.

Имея в виду эти требования, можно назвать ряд приемов, пригодных для решения поставленных задач. При этом надо учитывать, что эффект препарата зависит от многих причин, в том числе от видовых особенностей животного, а также от характера реакции, выбранной для изучения (Dews, 1958; Carr, Cosmides, 1962). О. И. Елизарова (1962), Brodie (1962), Preiffer (1962), Weiss, Laties (1967) рекомендуют при исследовании новых химических веществ с неизвестным действием лучше всего экспериментировать на нескольких видах животных. Помимо этого, целесообразно использовать методики, позволяющие выяснить влияние психотропных веществ на разные стороны поведения нескольких видов животных (мышей, крыс, собак и обезьян).

Перспективность и значимость сравнительно-физиологического подхода к изучению новых явлений, особенно связанных с функциями центральной нервной системы, неоднократно подчеркивал Л. А. Орбели (1933, 1938, 1942). А. И. Кузнецов (1947) применил эволюционный метод при работе с центральными стимуляторами.

В последнее время исследования по сравнительной фармакологии в плане выяснения структуры холинорецепторов успешно проводятся М. Я. Михельсоном с сотр. (М. Я. Михельсон и Э. В. Зеймаль, 1969, 1970).

Описание методических приемов, используемых для экспериментального изучения поведения, излагается применительно к различным видам животных.

По методу Macht, влияние психотомиметиков на поведение мышей и крыс изучается в стеклянной камере с вертикально висящим канатом. На решетчатое дно камеры подается переменный ток напряжением 40 *в*, которому предшествует кратковременный (5 *сек*) звонок. Чтобы избежать удара тока, животное должно взобраться на канат. Вверху камеры находится чашка с молоком. Таким образом, мышь или крыса, прыгая на канат, избегает удара тока, а взбираясь по канату, получает пищевое подкрепление. После 3-недельного периода тренировок у животных вырабатывается прочный навык на условный раздражитель (звонок). Подъем по канату занимает от 5 до 20 *сек*. Перед опытом животные лишаются пищи и воды на 24 *ч*. Показателями для оценки действия исследуемых соединений являются наличие или отсутствие основных компонентов реакции (условный ответ, т. е. прыжок на канат, время подъема по канату, безусловные реакции на ток и пищевое подкрепление).

Установка, предложенная Naess, Rasmussen (1958) и видоизмененная Е. А. Снегиревым (1964), используется при исследовании влияния психотомиметических препаратов на поведение крыс и их способность к обучению. Крысы предварительно в течение 2—3 суток получают сухой корм, только один раз в сутки в течение 5 *мин* они имеют возможность утолить жажду из поилки, находящейся в специальной камере. В день опыта к поилке, находящейся в камере, подводится ток. Каждая попытка утолить жажду заканчивается тем, что животное подвергается действию электрического тока. В обычных условиях крыса после 1—3 неудачных попыток больше не пытается утолить жажду и в течение 20 *мин* опыта находится в противоположном от поилки углу камеры.

Небольшое усовершенствование метода, заключающееся во введении под дно камеры пьезодатчиков, соединенных с чернильиопишущей осциллографической установкой, позволяет объективно регистрировать двигательную активность животных, количество подходов к поилке и ударов электрическим током.

Для изучения поведения собак можно рекомендовать две методики.

Первая из них представляет собой вариант методики лабиринта. В ее основе лежит двигательный поведенческий навык, который вырабатывается у собак на основе пищевой реакции. Рекомендуется модель «лабиринта», состоящая из 7 секций, отделенных друг от друга различными препятствиями (Р. А. Иванова и др., 1962). После 4—5-недельной тренировки у собак вырабатывается прочный навык, заключающийся в быстрой (5—8 *сек*) побежке через «лабиринт», в последней секции которого помещается подкормка (мясо). Исследования, проводимые с помощью «лабиринта», позволяют получить характеристику действия изучаемых препаратов на выработанный поведенческий навык собак путем определения эффективной дозы, времени побежки и продолжительности срыва выработанной реакции.

Вторая методика — исследование на установке, предложенной Д. М. Беловым, С. С. Крыловым и Е. А. Снегиревым (1962) и модифицированной Г. И. Мильштейном и С. В. Пановым (1963). Установка состоит из двух камер: наружного звукоизолирующего кожуха и внутренней камеры, разделенной невысокой перегородкой на две половины. Каждая половина внутренней камеры имеет решетчатый пол, на который попеременно подается электрический ток напряжением 50—80 *в*, сочетающийся с действием условных сигналов (звонок и яркий свет). Действие других раздражителей (зуммер и слабый свет) током не подкрепляется. После тренировки в течение 1—2 месяцев у собак вырабатывается условная реакция избегания тока, заключающаяся в перепрыгивании через барьер, разделяющий внутреннюю камеру, при воздействии условных раздражителей (эта же методика пригодна для изучения поведения кошек).

В установку дополнительно может быть включена система, позволяющая производить автоматическую подачу сигналов по заранее намеченной программе, а также регистрацию на ленте чернильнопишущего осциллографа подаваемых сигналов и ответных реакций животного.

Как указывалось, психофармакологические исследования на обезьянах весьма малочисленны. Между тем, в литературе приводится значительное число анатомических, физиологических, биохимических и зоопсихологических наблюдений, свидетельствующих о том, что даже низшие обезьяны по ряду признаков более близки к человеку, чем другие виды животных (Tilney, 1928; Buddenbrok, 1953; Л. Г. Воронин, 1952; И. И. Ладыгина-Котс, 1958; Т. Л. Кокая, 1958; В. С. Асатиани, 1958; Anthony, 1952; Gopulon, Padmavati, 1957; А. А. Покровский, 1961; Holloway, 1968). Нельзя пройти мимо того факта, что ряд болезней человека встречается у обезьян в качестве спонтанных заболеваний или может быть создан в экспериментальных условиях только на этих видах животных. Многие экспериментальные модели патологических состояний, полученные на обезьянах, являются наиболее полноценными и близкими в отношении этиологии и патогенеза к соответствующим расстройствам у человека. Выявлены также существенные видовые отличия обезьян в отношении чувствительности к некоторым лекарственным препаратам (Candole, McPail, 1957; Oberts и др., 1957; Johnson и др., 1958). На необходимость использования обезьян при оценке психотомиметиков указывает Cier (1967).

Приведенные соображения, конечно, не означают, что все патологические процессы протекают у человека и обезьяны однотипно. Равным образом нет оснований для того, чтобы в экспериментальной работе отказаться от исследования других животных и использовать только обезьян. Тем не менее, несомненно, что использование обезьян для экспериментального изучения вопросов психопатологии является наиболее оправданным и целесообразным.

Среди приемов, предложенных для оценки высшей нервной деятельности обезьян, при психофармакологических исследованиях наиболее доступна методика Л. Н. Норкиной (1960—1966). У животных в условиях свободного поведения предварительно вырабатываются условные двигательные рефлексы при разнородных подкреплениях: пищевом, оборонительном и ориентировочном, исследовательском. В ответ на условный сигнал (звуковой или световой) животное должно подойти к горизонтально укрепленному в стене стержню, толкнуть его и получить из выдвигающейся кормушки пищу. Сигналом оборонительного рефлекса служит метроном. При его действии обезьяна должна подойти к другому рычагу и нажать на него; одновременно выключается ток на площадке, расположенной перед пищедобывательным оружием (стержнем), и прекращается стук метронома. Если животное не нажимает на рычаг, то ток не выключается, и при следующем в стереотипе пищевом сигнале обезьяна, подходя к пищедобывательному орудию (стержню), неминуемо получает болевое раздражение.

Условный ориентировочно-исследовательский рефлекс вызывается комплексным раздражителем (ток + свет), в ответ

на который обезьяна должна подбежать к демонстрационному окну, где поочередно выставляются разнообразные предметы (детские игрушки, металлические детали и др.).

В результате длительной тренировки рефлексы укрепляются и в одном опыте можно наблюдать все три типа реакций. Сигналы подаются с интервалами 1—2 *мин*, и их последовательность закрепляется в определенном стереотипе, в состав которого входят 12 пищевых сигналов с 3 дифференцировками, 3 оборонительных и 3 ориентировочных раздражителя.

Использование перечисленных методик в сочетании с клиническими наблюдениями дает представление о характере действия исследуемых фармакологических препаратов на спонтанное и обученное поведение животных, находящихся на разных ступенях эволюционного развития.

Описанные выше приемы были использованы в ряде работ (Н. И. Лагутина и соавт., 1962, 1963; Р. А. Иванова и соавт., 1962, 1967; Г. И. Мильштейн, 1966; Л. Н. Норкина и Е. А. Снегирев, 1966). Тем не менее, они могут быть рекомендованы лишь как примеры типовых методик. Совершенно очевидно, что аналогичные результаты могут быть получены и при использовании иных технических приемов, если они позволяют решать те же вопросы. И все же при выборе тестов для оценки поведения животных необходимо иметь в виду отличия между классическими и инструментальными условными рефлексами (Konorski, 1967).

Помимо специфических для психофармакологических препаратов тестов, при оценке психотомиметиков используются и классические фармакологические методы, в том числе определение токсичности (Votava и соавт., 1963).

Дальнейшим этапом предклинического исследования является изучение или хотя бы подход к изучению механизма действия психотомиметиков. Очевидно, что решение задач этого этапа не может регламентироваться каким-то определенным стандартным набором методик. Наиболее перспективные в этом плане электрофизиологические и биохимические исследования, результаты которых уже и сейчас позволяют раскрыть некоторые стороны центрального действия психотомиметиков.

Не подлежит сомнению, что окончательное суждение о психотомиметических свойствах того или иного препарата может быть вынесено только после исследования его действия на людях.

В этих случаях материалом для анализа являются наблюдения за поведением исследуемых, их словесный отчет о переживаниях и состоянии, самонаблюдение, а также результаты применения различных дополнительных методик.

До настоящего времени ведущим способом исследования психотомиметиков на людях является клинический. Следует, однако, иметь в виду, что все относимое к этому способу исследования носит описательный характер. Даже в случаях намеренного применения психотомиметиков (опыты на добровольцах, самонаблюдения фармакологов и клиницистов, изучение влияния психотропных средств на душевнобольных) обычно ограничиваются клиническим описанием их действия. Подобные описания — почти единственно доступная методика изучения психотомиметиков при передозировках лечебных психотомиметических веществ, при повышении чувствительности к препаратам и т. п.

Переплетение субъективного и объективного составляет большую трудность в трактовке клинических наблюдений. Психическая деятельность — наиболее страдающая при влиянии психотомиметиков функция — исследуемыми переживается в субъективных ощущениях, но она же имеет и ряд объективных признаков — вазомоторных, двигательных, соматических, неврологических. Информативность клинического исследования резко возрастает, когда применяются объективные оценки этих компонентов реакции человека. Впрочем, инструментальные методики все равно остаются вспомогательными.

Следует иметь в виду, что и субъективные ощущения, т. е. жалобы пациента и его отчет о самочувствии, являются отражением объективных процессов, происходящих в организме человека. При соблюдении ряда условий, касающихся сбора и анализа субъективных ощущений, последние становятся частью объективного исследования. Эту мысль неоднократно проводил Л. А. Орбели в работах, посвященных изучению взаимодействия афферентных систем.

Клинический способ исследования позволяет сделать заключение о наличии или отсутствии психопатологических расстройств. Иногда в этих случаях возможна даже синдромологическая квалификация состояния. Наблюдения, приведенные в настоящей работе, проводились иа лицах, у которых психические расстройства возникали вследствие случайного приема лекарственных препаратов. В основном это были пациенты, принявшие или получившие препараты холинолитического типа. Сведения о влиянии на людей ДЛК приводятся по литературным источникам.

Нарушения психических функций при воздействии психотомиметиков многообразны и характеризуются различной выраженностью, поэтому для их выявления и правильной оценки необходим определенный опыт. Особенно это относится к случаям с слабовыраженными расстройствами или к регистрации начальных явлений интоксикации.

Так, нарушения восприятий могут выражаться в гипо- и гиперестезии, галлюцинациях (элементарных и сложных, зрительных, слуховых и др.), нарушении чувства реального (так называемые дереализации), расстройствах «схемы тела». Расстройство внимания заключается в нарушениях его объема и устойчивости, способности к переключению. Патология памяти проявляется чаще в изменении способности запечатлевать, сохранять и воспроизводить знания. Важнейшая психическая функция — мышление — может нарушаться как за счет изменения его темпа (ускорение, замедление, извращение) и связности, так и за счет появления патологической продукции (сверхценных, навязчивых и бредовых идей).

Немаловажное место в симптоматике интоксикаций психотомиметиками занимают расстройства эмоциональной деятельности. Нередко можно наблюдать депрессивный фон переживаний и эмоциональную вялость или эйфорию и гипоманиакальность.

Среди расстройств двигательной активности наибольшее значение имеют психомоторная заторможенность, возбуждения, нарушения координации движений и судорожные реакции — спонтанные или связанные с внешними раздражителями.

Несомненно, важнейшей задачей клинического наблюдения следует считать выяснение состояния сознания. В общей психопатологии традиционно различают выключение сознания (синдромы оглушенности, сопора и комы) и помрачения сознания (синдромы делириозный, аментивный, онейроидный и сумеречного состояния сознания). Наиболее характерными для интоксикационных психических расстройств считаются синдромы оглушенности, коматозный, делириозный и онейроидный. Последний синдром чаще наблюдается в сочетании с делириозным и обозначается как делириозно-онейроидный. К сожалению, в понятие «оглушенность», «делириозный» и «онейроидный» синдромы различными авторами вкладываются неравнозначные понятия. Поскольку проявления этих синдромов имеют для распознавания действия психотомиметиков первостепенное значение, необходимо подробнее остановиться на их клинической характеристике и симптоматике. С этой целью в табл. 1 систематизирована клиника упомянутых синдромов (разделы таблицы, посвященные делирию и онейроиду, разработаны Б. Д. Лысковым).

В ряде случаев, особенно при нерезкой выраженности психопатологических расстройств, для их выявления и оценки приходится пользоваться специальными психологическими тестами.

Так, при нарушениях мышления в виде изменения осмышления вопросов скрытый период речевых ответов целесообразно регистрировать по секундомеру. Для более детального

Таблица 1

Основные отличия клинических характеристик синдромов оглушенности, делириозного и онейроидного

Клинические проявления	Синдромы		
	оглушенность	делириозный	онейроидный
Начальные проявления	Вялость, сонливость, заторможенность	Бессонница, беспокойство, общая гиперестезия, тревога, гипногагические галлюцинации	Беспокойство, ощущение измененности окружающего, нарушение сна, нелепые высказывания и поступки, приступы возбуждения
Период выраженной симптоматики	Сонливость, замедленность движений; в тяжелых случаях — неподвижность	Растерянность, тревожность. При наплыве галлюцинаций — борьба с галлюцинаторными образами, защита от них	Чаще — ступор, погруженность в свои переживания, «сон с открытыми глазами», сменяющийся приступами кататонического возбуждения
Ориентировка в собственной личности	Сохранена	Сохранена	Идеи величия, перевоплощения, ощущение открытости, вкладывания мыслей; двойная ориентировка
Ориентировка в окружающем	»	Нарушается; галлюцинаторное не отделяется от реального	Включение элементов реального в мир грез с приданием особого значения окружающим лицам и предметам; ощущение измененности окружающего, двойная ориентировка
Расстройства восприятий	Не выявляются	Яркие галлюцинации и иллюзии, преимущественно зрительные, неприятного, устрашающего характера (звери, насекомые, преследователи, черти)	Образный ментизм, визуализация мыслей, мышление в образной пластической форме, псевдогаллюцинации
Деперсонализации	Не выявляется	Не выявляется	Выявляются психический автоматизм, насильственное течение мыслей

Клинические проявления	Синдромы		
	оглушенность	делириозный	онейроидный
Содержание переживаний	Связаны с происходящими событиями	Борьба с видениями, защита от преследователей	Войны, катастрофы, космические полеты, государственные перевороты, сказочные ситуации
Отношение больного к переживаниям	Безразличное	Личность больного противостоит миру видений	Больной в центре событий, наблюдает, управляет ими, является страдающим лицом
Аффективный фон	Апатия	Страх, тревога, беспокойство	Экспансивный (маниакальный), сменяющийся иногда тревогой, страхом, или депрессивный — с идеями самообвинения, греховности, гибели
Двигательные реакции	Замедлены	Адекватны эмоциям и содержанию переживаний, координированы	Кататонические явления, диссоциация между эмоциями и двигательными реакциями
Особенности бреда	Нет	Бредовые идеи формируются параллельно наплыву галлюцинаций, способствуют им, отрывочны, нестойки	В периоды контакта — фантастический бред, «ориентированный онейроид»
Возможности контакта	Затруднен; возможен лишь при интенсивных раздражителях	Симптом пробуждаемости, повышенная внушаемость	Ундуляция онейроида, не зависящая от внешних раздражителей
Судороги	Нет	В тяжелых случаях особенно у детей, — эпилептиформные судороги	Не характерны
Особенности течения	Одинаковая выраженность симптомов	Усиление болезненных явлений к ночи	Менее выражена зависимость от времени суток. Сон часто не нарушен

Клинические проявления	Синдромы		
	оглушенность	делириозный	онейроидный
Длительность	Различна, зависит от этиологии	1—5 дней	Недели и месяцы
Окончание	Постепенный выход	Обычно после сна	Чаще постепенное
Сохранность переживаний в памяти	Обычно сохранены; в тяжелых случаях — амнезия	В тяжелых случаях — частичная или полная амнезия	Переживания сохраняются; больные подробно рассказывают о них

исследования реакций второй сигнальной системы можно применять метод словесного эксперимента (при этом регистрируется время речевых реакций и их качество). Нарушения суждений можно объективировать способностью разбирать специально подобранные тексты с пропущенными словами.

Способность к интеллектуальному напряжению обычно определяется по решению в уме арифметических задач различной трудности, а в случаях невозможности выполнения этой задачи — по правильности и скрытому периоду определения времени на часах. Объем внимания и способность к операциям внимания с выбором регистрируются методом «подсчета кружков». Также определяется и состояние памяти — возможностью запомнить предлагаемые слова, цифры, фигуры. Можно рекомендовать и исследование простой сенсомоторной реакции.

Перечисленные методики достаточно известны, поэтому нет необходимости подробно их описывать (см. Ф. Е. Рыбаков, 1914; А. Г. Иванов-Смоленский, 1963).

Психотомиметики имеют побочное действие, которое может затруднять наблюдения за изменением психических функций. Учет побочного эффекта психотомиметика обязателен при выборе методики исследования. Например, атропиноподобные вещества нередко временно изменяют аккомодацию, поэтому ряд методик (в частности, корректурные) в подобных условиях применять нецелесообразно. Необходимо помнить и о том, что психопатологические явления всегда развертываются в определенной последовательности. Следовательно, методики должны применяться с учетом динамики действия психотомиметика.

Немалые трудности может представить оценка психотомиметического действия вещества. Дело в том, что понятие

Таблица 2

Схема исследования при испытании психофармакологических препаратов на человеке

(по Arnold, 1967)

Стадии исследования	Длительность исследования	Обследуемые контингенты	Число наблюдений	Методы исследования	Дозы	Аппликация	Примечание
Предварительные опыты	4 месяца	Самонаблюдение	3	Без схемы. Протоколируются отдельные опыты с независимым наблюдателем (при возможности магнитофонная запись и т. п.)	Согласно экспериментам на животных, по аналогии со сходными препаратами	Парентерально и перорально	
		Группа добровольцев	10	То же	То же	То же	
		Многократное исследование добровольцев	5	» »	Дают в течение 8 дней ежедневно по нескольку раз в день	» »	Биологические исследования по схеме
		Отдельные опыты на добровольцах	5	Полиграфическая регистрация пульса, АД, ЭЭГ, психогальванического рефлекса	Однократные введения	Парентерально	
Исследования для изучения спектра действия		Групповой опыт на добровольцах	50	Однократный двойной слепой опыт с различными дозами. Сравнение с аналогичными препаратами. Исследование психологических тестов	От средней минимальной до максимальной дозы	Парентерально и перорально	Статистическая оценка. Установление перечня продромальных симптомов
Предварительное испытание	4 месяца	Первая группа больных	30	Предварительное применение с терапевтической целью по специфическим показаниям. Изучение побочного действия. Свободное протоколирование	То же	То же	Установление перечня симптомов и побочных эффектов. Клинико-лабораторные исследования
	1 месяц	Предварительное обследование, рабочее совещание с химиками-синтетиками, решение о возможности дальнейших испытаний или об их прекращении					
Первое основное испытание	11 месяцев	Больные в соответствии с основными показаниями	100	Свободное клиническое протоколирование; систематическое протоколирование, установление перечня симптомов в спонтанном течении; систематическое протоколирование перечня симптомов после дачи препарата; систематическое протоколирование перечня побочного действии; применение психологических тестов; применение вегетативных тестов; возможные биохимические и нейрофизиологические тесты. Длительность: немедленный результат, а также 3-месячный контроль (иногда до 1 года)	Дозы, установленные при предварительных испытаниях	Парентерально, перорально; по частям в течении дня (по данным, полученным в предварительных испытаниях)	Применяются всевозможные комбинации препарата

Стадии исследования	Длительность исследования	Обследуемые контингенты	Число наблюдений	Методы исследования	Дозы	Аппликация	Примечание
Испытания по показаниям		Больные с другими заболеваниями	Отдельные случаи	Как при предварительных испытаниях			
Контрольное изучение	10 месяцев	Первое сообщение Больные в соответствии с основными показаниями	Каждый раз 100	Как при первых основных исследованиях, однако с помощью других клинических и исследовательских центров	Как при первых основных исследованиях		
Обычные клинические исследования	18 месяцев	Первый симпозиум со сравнением данных токсичности, результатах исследования на тератогенный эффект. Обсуждение побочного действия и клинических результатов. Сообщение о длительности действия,					
		На больных при всех показаниях	По возможности	Как при первых основных исследованиях, включая метод симпозиумов в избранных клиниках и больницах. Длительность, по крайней мере, год	Как при первых исследованиях, включая опыт первого симпозиума		
		На амбулаторных больных	100	Протоколирование в картотеку с использованием обычного перечня симптомов	Нижняя граница доз	Перорально	Подбор биологических исследований по схеме
		Второй симпозиум по сравнению данных. Исследование, по крайней мере, в 1000 случаях при всех показаниях; 3-летнее применение в отдельных случаях. Выдача препарата для общего применения					

«целенаправленная волевая деятельность» и «полное психическое здоровье» неравнозначны. Психиатрическая практика убеждает в том, что пациент с расстройствами психики может длительное время — месяцы и даже годы — выполнять служебные обязанности и жить в семье, постоянно и тесно общаясь с окружающими, без того, чтобы последние замечали у него признаки душевного заболевания.

Изменения психики, вызываемые психотомиметиками, поразному отражаются на целенаправленной деятельности. Если, например, нарушения сознания или расстройства двигательной сферы могут исключать или резко снижать целенаправленную деятельность, то ряд расстройств эмоциональной сферы, обманов восприятий (в том числе галлюцинаций) и нарушений мышления могут существенно не сказываться на ней. Отсюда — трудности в клинической оценке действия психотомиметиков.

Клиническое изучение психофармакологических веществ вообще и, в частности, психотомиметиков должно проводиться по определенной методике и с соблюдением ряда условий.

Наиболее полно такая методика отражена в работе Arnold (1967). Последовательность методов исследования, а также дозировки применяемых препаратов и способы их введения приведены в табл. 2.

Исследования влияния психотропных веществ на людей проводятся после всестороннего изучения действия этих препаратов на животных.

Особенностью подобных исследований является их большая сложность, обусловленная большой осторожностью, тщательностью и длительностью. Этим требованиям, по мнению специального Комитета ВОЗ ООН, должны удовлетворять все доклинические и клинические методы изучения новых токсических веществ.

Изучение действия психотропных веществ на животных и тщательные клинические исследования этих препаратов позволяют наиболее полно осветить особенности их действия, способствуют пониманию механизмов психопатологических нарушений и, кроме того, помогают выяснению соотношений экспериментальных и клинических данных.

ПСИХОТОМИМЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Фармакологические свойства

Психотомиметики данной структуры относятся к группе холинолитиков, однако в литературе приведены довольно скудные сведения, характеризующие их фармакологические свойства. В работах Abood и сотр. (1957—1963) дана сравнительная характеристика ряда пиперидилгликолатов по периферической холинолитической активности. Указанные авторы использовали, как правило, лишь один показатель — дозу препарата, приводившую к 50% снижению сокращения изолированной кишки морской свинки при действии ацетилхолина в концентрации 0,1γ/*мл*. Было установлено, что в зависимости от структуры заместителей в аминоэфирах гликолевой кислоты ED_{50} по использованному тесту колебалась от 0,001 до 0,05 γ/*мл*. Lipman (1967), исследовавший 19 эфиров гликолевой кислоты, показал, что изученные препараты вызывали мидриаз у крыс при использовании в дозах, превышавших на 2—4 порядка ED_{50} по антиацетилхолиновому эффекту на изолированной кишке.

Таблица 3

Распределение меченого дитрана в различных отделах мозга кошки (по Abood, Biel, 1962)

Отделы мозга	Активность (*имп/мин*). Время после введения дитрана в дозе 15 *мг/кг*		
	30 *мин*	1 *ч*	3,5 *ч*
Передний мозг			
Передний неокортекс	1071	832	25
Задний неокортекс	1027	757	35
Грушевидная кора	231	2545	47
Гиппокамп	668	122	21
Белое вещество	318	968	124
Мозолистое тело	1135	207	39
Полосатое тело	874	247	10
Хвостатое ядро	1194	775	83
Межуточный мозг			
Латеральный таламус	242	295	170
Медиальный таламус	1215	1309	66
Гипоталамус	414	188	74
Средний мозг			
Покрышка	301	120	56
Ножки мозга	358	180	97
Ромбовидный мозг			
Мозжечок	642	351	30
Мост	502	268	134
Продолговатый мозг	449	125	125

Abood, Biel (1962) приводят данные о распределении меченого дитрана в различных отделах мозга кролика. Полученные при этом показатели (табл. 3) свидетельствуют о том, что через 30 *мин* после введения препарата наибольшая его концентрация была обнаружена в хвостатом теле, медиальном таламусе, мозолистом теле и новой коре. Через 3,5 *ч* содержание дитрана во всех структурах мозга оказалось существенно сниженным. Изучение субцеллюлярного распределения дитрана, проведенное с помощью центрифугирования в градиенте сахарозы, обнаружило сходство между локализацией дитрана и ацетилхолина.

Систематическое изучение холинолитических свойств амизила, дитрана, а также двух соединений, синтезированных Н. Н. Яровенко с сотр. (1967), ФМЭГ (N-метил-4-пиперидилового эфира фенил-метил-этинил-гликолевой кислоты) и ФИПЭГ (N-метил-4-пиперидилового эфира фенил-изопропил-этинил-гликолевой кислоты), проведено Л. М. Благовидовой и Г. И. Мильштейном (1970). В этой работе был использован ряд тестов, позволивших достаточно подробно охарактеризовать не только периферическую, но и центральную активность препаратов. Данные, представленные в табл. 4 и 5, свидетельствуют о том, что все препараты оказались слабыми Н-холинолитиками, а их М-холинолитические свойства были чрезвычайно выражены (см. табл. 4, 5). Следует обратить внимание на то, что оценка того или иного препарата в значительной степени зависит от применявшихся методик. Правда, при изучении периферических М-холинолитических свойств как на изолированной кишке крысы, так и по предупреждению ареколиновой саливации у мышей наиболее активными оказались ФМЭГ и ФИПЭГ. И по всем показателям, характеризующим центральную М-холинолитическую активность, эти препараты имели преимущество. В то же время, если по предупреждению ареколинового тремора у мышей ФМЭГ и ФИПЭГ превосходили дитран и амизил в 3 раза, то по дозе, вызывавшей характерные для холинолитиков изменения ЭЭГ, дитран и амизил оказались в 10 раз менее активными. Значение этих свойств в развитии психотомиметического эффекта и сравнительная оценка данных, полученных различными методами, будут обсуждены ниже. Во всяком

Таблица 4

Сравнительная характеристика центральной холинолитической активности пиперидилгликолатов

Название вещества	Предупреждение ареколинового тремора у мышей					Доза, вызывающая развитие медленной высоковольтной активности на ЭЭГ кошек (*мг/кг*)	Антидотное действие. Доза (*мг/кг*) (опыты на кошках, отравленных армином)	Предупреждение никотиновых судорог у кроликов	
	количество животных	дозы (*мг/кг*)			относительная активность *			количество животных	доза (*мг/кг*)
		ЕД$_{10}$	ЕД$_{50}$	ЕД$_{90}$					
ФМЭГ	42	0,025 (0,017÷0,035)	0,05 (0,034÷0,071)	0,102 (0,07÷0,146)	3,3	0,02	0,2	5	8
ФИПЭГ	54	0,027 (0,18÷0,039)	0,053 (0,036÷0,078)	0,111 (0,078÷0,161)	3,2	0,02	0,15	5	8
Дитран	54	0,078 (0,062÷0,97)	0,155 (0,122÷0,196)	0,32 (0,23÷0,38)	1	0,2	0,7	5	8
Амизил	42	0,085 (0,063÷0,113)	0,168 (0,125÷0,225)	0,34 (0,25÷0,45)	1	0,2	0,8	7	4

* Активность амизила принята за единицу.

случае все психотомиметики, относящиеся по структуре к аминоэфирам гликолевой и бензиловой кислот, обладают высокой центральной М-холинолитической активностью.

Судя по результатам опытов, приведенных И. И. Барышниковым и сотр. (1968), дитран в концентрациях от $1 \cdot 10^{-11}$ до $1 \cdot 10^{-6}$ не обладает периферическим адреномиметическим действием. Большие концентрации препарата приводили к уменьшению амплутуды сокращения семенного канатика в ответ на стимуляцию подчревного нерва, т. е. в этих условиях дитран проявлял адренолитический эффект. Наличие адренолитических свойств у других холинолитиков было выявлено Luduena, Branin (1966).

Показано, что пиперидилгликолаты повышают токсичность фенамина для сгруппированных мышей. Так, по данным Л. М. Благовидовой, минимальная доза фенамина, при введении которой сгруппированные мыши погибали в контрольных опытах (10 мышей весом 19—20 *г* в клетке объемом 1 *дм*^{3}), равнялась 7 *мг/кг*, а при одновременном введении дитрана в дозе 1 *мг/кг* — 5 *мг/кг*. Аналогичные результаты были получены Proctor и сотр. (1967), которые изучали влияние 5 пиперидилгликолатов на групповую токсичность фенамина. Указанные авторы использовали фенамин в субтоксической дозе (2,5 *мг/кг*) и пиперидилгликолаты в дозе 10 *мг/кг*. Раздельное введение препаратов в этих дозах не приводило к гибели животных, тогда как при совместном введении имела место 90—100% летальность. Такой эффект оказывали только пиперидилгликолаты, имевшие третичную структуру, что свидетельствует о центральной природе феномена.

Proctor и сотр., используя механизм усиления групповой токсичности фенамина под влиянием пиперидилгликолатов, приходят к заключению, что и этот эффект определяется антихолинергическими свойствами изученных соединений. В то же время существует мнение, что третичные пиперидилгликолаты не оказывают влияния на групповую токсичность фенамина (Ruckebusch с сотр., 1965).

Влияние на поведение животных

В литературе имеется немало сведений о влиянии холинолитиков, в частности холинолитиков-психотомиметиков, на поведение и условнорефлекторные навыки животных различных видов. Тем не менее, обсуждение и анализ этих материалов встречают большие затруднения, так как работы проводились с использованием весьма неоднородных методик и веществ, отличающихся по химической структуре. В связи с этим следует прежде всего остановиться на данных, позволяющих оценить действие одних и тех же препаратов на лабораторных животных нескольких видов. В этом направлении И. И. Барышников и Г. И. Мильштейн (1970) изучали влияние дитрана, амизила, ФМЭГ и ФИПЭГ на условнорефлекторные поведенческие навыки мышей, крыс, собак и обезьян. Данные о влиянии препаратов на поведение мышей (методика Macht) представлены в табл. 6.

Как видно из приведенных данных, у животных, подвергшихся воздействию психотомиметиков, прежде всего замедляется выполнение выработанного навыка (увеличение времени подъема по канату), затем выпадает условная оборони-

Таблица 5

Сравнительная характеристика периферической холинолитической активности пиперидилгликолатов

Название веществ	Предупреждение у мышей саливации, вызванной ареколином				Относительная активность *	Предупреждение развития ацетилхолиновой контрактуры			
	количество животных	дозы (*мг/кг*)				ЕД$_{50}$ (*г/мл*)			
		ЕД$_{10}$	ЕД$_{50}$	ЕД$_{90}$		количество наблюдений	изолированная кишка крысы	количество наблюдений	прямая мышца живота лягушки
ФМЭГ	42	0,025 (0,017÷0,035)	0,071 (0,051÷0,095)	0,251 (0,18÷0,351)	3,6	24	$3{,}4 \cdot 10^{-9}$	30	$1 \cdot 10^{-4}$
ФИПЭГ	54	0,031 (0,02÷0,036)	0,075 (0,061÷0,092)	0,182 (0,155÷0,222)	3,4	38	$3{,}7 \cdot 10^{-9}$	40	$1{,}7 \cdot 10^{-4}$
Амизил	42	0,135 (0,103÷0,175)	0,256 (0,193÷0,332)	0,482 (0,373÷0,63)	1	36	$1{,}3 \cdot 10^{-8}$	40	$3 \cdot 10^{-4}$
Дитран	78	0,191 (0,14÷0,257)	0,5 (0,37÷0,67)	1,21 (0,89÷1,63)	0,5	39	$8{,}5 \cdot 10^{-9}$	50	$6 \cdot 10^{-5}$

* Активность амизила принята за единицу. Сравнивается ЕД$_{50}$.

тельная реакция. Условная пищевая и безусловная оборонительная реакции при исследованных дозах препаратов не изменялись. Если сопоставить активность исследованных препаратов, приняв за основу дозы, приводившие к нарушению высшей нервной деятельности не менее чем у 80% животных (при условии, что в половине случаев наступал полный срыв условных оборонительных рефлексов), можно сделать заключение о том, что наиболее активным является дитран (1 *мг/кг*), далее следует ФМЭГ (10 *мг/кг*), ФИПЭГ (15 *мг/кг*) и амизил (более 15 *мг/кг*). Полное восстановление исходного состояния наступало на 2—4-е сутки.

В опытах на крысах с помощью методики Naess и Russmussen изучалось влияние психотомиметических веществ на двигательную поведенческую реакцию, связанную со способностью животных приспосабливать свое поведение к изменившимся условиям среды. Это свойство, очевидно, точнее определяется термином «кратковременная память» (по Канорскому). Полученные результаты (рис. 1) показывают, что соединения в определенных дозах приводили к существенному увеличению числа получаемых ударов, т. е. к резкому снижению «кратковременной памяти».

Достоверные изменения возникали при использовании ФИПЭГ в дозе 6 *мг/кг*, амизила и ФМЭГ — в дозе 10 *мг/кг*, дитрана — в дозе 15 *мг/кг*.

Pradhan и сотр. (1967), изучавшие у крыс влияние дитрана на реакцию избегания, показали, что препарат оказывает влияние на поведение животных и в меньших дозах. Так,

внутрибрюшинное введение дитрана в дозе 2 *мг/кг* за 10 *мин* до опыта приводило к угнетению условной реакции избегания на 39%. Эти авторы отметили также заметное повышение числа электрических ударов, получаемых животными после введения им дитрана.

Основным показателем, характеризовавшим действие препаратов на поведение собак, служил срыв двигательной условной реакции, заключавшейся в побежке по лабиринту. Активность препарата оценивалась по дозе, вызывавшей срыв реакции не менее чем у 80% животных. Кроме того, определялся латентный период и длительность действия препаратов.

Как видно из табл. 7, срыв двигательного поведенческого навыка не менее чем у 80% животных наступал при введении ФИПЭГ в дозе 0,02 *мг/кг* и ФМЭГ в дозе 0,04 *мг/кг*. Аналогичные изменения высшей нервной деятельности собак имели место при введении дитрана и амизила в дозе 0,2 *мг/кг*.

Исследованные препараты оказывали влияние не только на поведенческие навыки, но и на спонтанное поведение животных, однако отчетливые изменения последнего у большинства собак выявились при введении препаратов в дозах, больших, чем те, что приводили к срыву побежки по лабиринту. Лишь у отдельных животных изменения спонтанного поведения наступали после введения психотомиметиков в дозах, вызывавших срыв поведенческого навыка. Например, дитран приводил к срыву поведенческого навыка в дозе 0,2 *мг/кг*, тогда как клиническая симптоматика появлялась чаще всего при введении препарата в дозе 0,5 *мг/кг*. Аналогичные результаты в отношении действия дитрана на спонтанное поведение

Таблица 6

Влияние психотомиметиков — производных гликолевой кислоты на компоненты выработанного навыка у мышей

Препарат	Доза (*мг/кг*)	Время после введения	Всего	Без нарушения высшей нервной деятельности	Количество животных с нарушенной высшей нервной деятельностью: всего	отсутствие условной оборонительной реакции	отсутствие условной пищевой реакции	увеличение времени подъема	отсутствие безусловной оборонительной реакции
ФМЭГ	4	1 *ч*	10	8	2	1	0	1	0
		3 »	10	8	2	1	0	1	0
		2-й день	10	10	0	0	0	0	0
	10	1 *ч*	9	2	7	3	0	7	0
		3 »	9	2	7	2	0	6	0
		2-й день	9	4	5	2	0	3	0
		3 »	9	7	2	1	0	1	0
		4 »	9	9	0	0	0	0	0
	4	1 *ч*	10	8	2	1	0	2	0
		3 »	10	8	2	0	0	2	0
		2-й день	10	10	0	0	0	0	0
ФИПЭГ	10	1 *ч*	10	6	4	1	0	4	0
		3 »	10	3	7	2	0	7	0
		2-й день	10	10	0	0	0	0	0
	15	1 *ч*	10	0	10	3	0	10	0
		3 »	10	0	10	5	0	9	0
		2-й день	10	7	3	0	0	3	0
Дитран	0,25	1 *ч*	10	6	4	2	0	3	0
		3 »	10	3	7	4	0	7	0
		2-й день	10	9	1	0	0	1	0
		3-й »	10	10	0	0	0	0	0
	0,5	1 *ч*	10	2	8	3	0	7	0
		3 »	10	1	9	2	0	9	0
		2-й день	10	5	6	1	0	4	0
		3 »	10	10	0	0	0	0	0
	1	1 *ч*	10	1	9	4	0	8	0
		3 »	10	1	9	1	0	9	0
		2-й день	10	6	4	0	0	4	0
		3 »	10	10	0	0	0	0	0
Амизил	10	1 *ч*	10	0	10	0	0	10	0
		3 »	10	2	8	1	0	8	0
		2-й день	10	10	0	0	0	0	0
	15	1 *ч*	10	3	3	1	0	6	0
		3 »	10	2	8	1	0	8	0
		2-й день	10	10	0	0	0	0	0

Таблица 7

Характеристика влияния психотомиметиков — производных гликолевой кислоты на двигательный поведенческий навык собак

Препараты	Доза (*мг/кг*)	Количество животных: всего	со срывом навыка	Латентный период возникновения срыва (*мин*)	Время восстановления (*ч*)
ФМЭГ	0,02	6	3	25±6	3±0,4
	0,04	10	9	18±2	6±3
ФИПЭГ	0,02	8	7	19±2	3±0,3
Дитран	0,1	10	7	17±2	6±3
	0,2	10	10	20±3	8±2
Амизил	0,1	10	5	18±3	2±0,5
	0,2	10	8	15±0	2±0,5

животных были получены Brown с сотр. (1966). Votava в обзоре, опубликованном в 1966 г., проанализировав многие работы, касающиеся действия антихолинергических препаратов, также пришел к выводу, что третичные холинолитики нарушают условнорефлекторную деятельность животных в дозах, которые не оказывают влияния на спонтанное поведение.

Характер действия препаратов на поведение собак был однотипным. Развивалось угнетение и снижение двигательной активности. Животные были малоподвижными, большую часть времени лежали или стояли, сохраняя подолгу одно и то же положение. Нередко наступало дремотное состояние и неглубокий сон. Появлялась мышечная слабость и нарушение координации движений. У животных разъезжались лапы, особенно задние, походка становилась шаткой. Собаки не реагировали на кличку и другие привычные раздражители, с трудом преодолевали или вовсе не могли преодолеть несложные препятствия. Некоторые собаки забивались в угол, утыкались мордой в стенку и в таком положении находились продолжительное время. В развитии картины интоксикации наблюдались колебания: временами животные становились настороженными, беспокойными, скулили, лаяли, но это поведение не носило направленного характера и не сопровождалось повышением двигательных функций. Клиническая симптоматика достигала максимума через 1—2 *ч*. Явления отравления исчезали постепенно, и затем, как правило, наступал сон. Продолжительность изменений общего состояния и поведения была меньшей, чем нарушений поведенческого навыка.

Помимо исследования действия веществ на спонтанное поведение и двигательный навык, было изучено влияние этой группы психотомиметиков на условную и безусловную реакцию избегания. ФМЭГ в дозе 0,08 *мг/кг* вызывал срыв услов-

ной реакции избегания на 2—3 *ч*. ФИПЭГ в дозе 0,04 *мг/кг* нарушал эту реакцию на срок более суток. Дитран и амизил оказывали аналогичное действие в дозе 0,5 *мг/кг* (табл. 8).

Cohen (1967), изучавший влияние ряда антихолинергических психотомиметиков на условную реакцию избегания со-

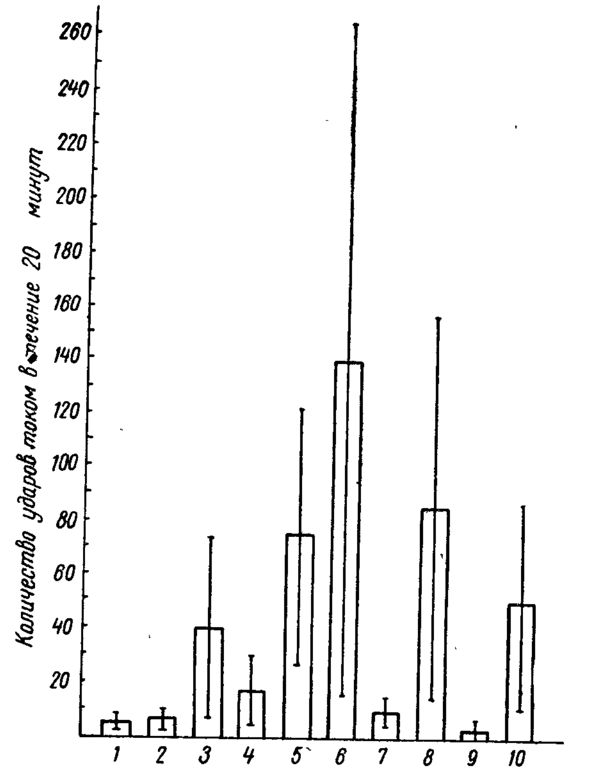


Рис. 1. Влияние некоторых психотомимических препаратов на поведение крыс.

Число ударов электрическим током, полученных животными в течение 20 *мин* при попытках утолить жажду из поилки, находившейся под током. Каждая доза исследована на 10 крысах. *1* — контроль; *2* — ФМЭГ в дозе 6 *мг/кг*; *3* — ФМЭГ в дозе 10 *мг/кг*; *4* — ФИПЭГ в дозе 4 *мг/кг*; *5* — ФИПЭГ в дозе 6 *мг/кг*; *6* — ФИПЭГ в дозе 10 *мг/кг*; *7* — дитран в дозе 10 *мг/кг*; *8* — дитран в дозе 15 *мг/кг*; *9* — амизил в дозе 6 *мг/кг*; *10* — амизил в дозе 10 *мг/кг*.

бак, также обнаружил, что дитран и амизил действуют в одинаковых дозах, однако, по его данным, ED_{50} для этих препаратов составляет 1,8 *мг/кг*.

Сравнительная оценка дислептического действия дитрана, ФМЭГ и ФИПЭГ на высшую нервную деятельность обезьян была проведена в Институте экспериментальной патологии и

Таблица 8

Влияние психотомиметиков — производных гликолевой кислоты на условную и безусловную реакцию избегания у собак

Вещество	Доза (*мг/кг*)	Условная реакция избегания				Безусловная реакция избегания			
		на звуковой сигнал		на световой сигнал		на ток, подкрепляющий звук		на ток, подкрепляющий свет	
		наличие срыва	время восстановления	наличие срыва	время восстановления	наличие срыва	время восстановления	наличие срыва	время восстановления
		—	—	—	—	—	—	—	—
ФМЭГ	0,04	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,08	+	2—3 *ч*	+	2—3 *ч*	+	2 *ч*	+	2 *ч*
ФИПЭГ	0,02	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,04	+	2 дня	+	2 дня	—	—	—	—
Дитран	0,5	—	—	+	2—5-й день	—	—	+	2—5-й день
Амизил	0,5	+	2 *ч*	+	2—3-й день	—	—	+	2-й день

терапии АМН СССР (Сухуми) на трех павианах гамадрилах в возрасте 11—13 лет, у которых были выработаны и прочно закреплены двигательные пищевые и оборонительные условные реакции (по методике Л. Н. Норкиной). Все препараты вводились внутримышечно.

Использование ФМЭГ в дозе 0,02 и 0,04 *мг/кг* не приводило к заметным изменениям спонтанного поведения животных. В этих условиях не возникало и существенных нарушений условнорефлекторной деятельности. Можно было лишь отметить кратковременное растормаживание дифференцировок и повышение числа межсигнальных реакций. Условные двигательные реакции на все положительные сигналы оставались прочными.

Повышение дозы препарата до 0,1 *мг/кг* привело к быстрому и полному срыву всех исследуемых условнорефлекторных ответов.

У павиана гамадрила, подвергшегося воздействию ФМЭГ в дозе 0,1 *мг/кг* (рис. 2), уже через 10 *мин* после введения препарата имел место полный срыв всех положительных ответов. Такое состояние наблюдалось на протяжении 30 *мин*. Через 45—50 *мин* отмечалось появление в 30% условного ответа на звуковой сильный раздражитель. К этому времени у обезьяны восстанавливалась условная оборонительная реакция и произошло ослабление дифференцировки. Через 1 *ч*

в 60% проб было отмечено появление условного ответа на звуковой сильный сигнал. Через $1^1/_2$ *ч* все реакции на положительные сигналы восстановились, но к этому же времени оказалась полностью расторможенной дифференцировка. Полная нормализация высшей нервной деятельности произошла через $3^1/_2$ *ч*. В процессе восстановления условнорефлекторных реакций (через 1 *ч* после введения препарата) имело место извращение силовых отношений, проявившееся в том,

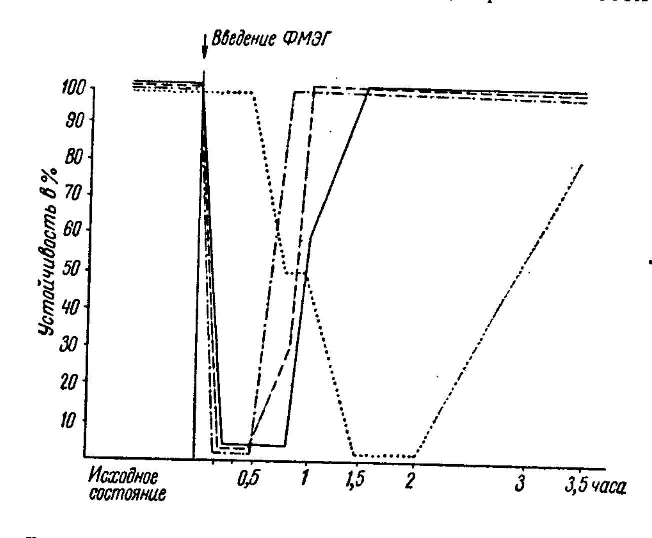


Рис. 2. Влияние ФМЭГ в дозе 0,1 *мг/кг* на условнорефлекторную деятельность павиана гамадрила.

Сплошной линией обозначена условная двигательная пищевая реакция на сильный звуковой раздражитель (сирена сильная); пунктиром — условная двигательная пищевая реакция на слабый звуковой раздражитель (сирена слабая); пунктир с точками — условная двигательно-оборонительная реакции на звуковой раздражитель (метроном); точечная линия — условная реакция на звуковой дифференцировочный раздражитель (звонок).

что амплитуда ответа на сильный раздражитель была меньшей, чем на слабый.

Введение ФМЭГ в указанной дозе приводило также к нарушениям спонтанного поведения, проявлявшимся в резком снижении двигательной активности и общем угнетении. Обезьяны большую часть времени сидели в одной позе, низко опустив голову и не реагируя на раздражители. Движения были скудными и плохо координированными. Изо рта постоянно высовывался язык. В таком положении животные находились около 30 *мин*, после чего активность начинала возрастать, появлялись ориентировочные реакции на раздражители. Через 45—50 *мин* после введения препарата, когда условнорефлекторная деятельность еще оставалась нарушенной, внешний вид и поведение обезьян не отличались от исходного.

ФИПЭГ вводили обезьянам в дозе 0,04; 0,08 и 0,2 *мг/кг*. При первой дозировке поведение животных не изменялось и условнорефлекторная деятельность существенно не нарушалась. При введении вещества в дозе 0,08 *мг/кг* был отмечен неполный срыв дифференцировки. Увеличение дозы препарата до 0,2 *мг/кг* привело к резким нарушениям высшей нервной деятельности (рис. 3). Эффект проявлялся уже через

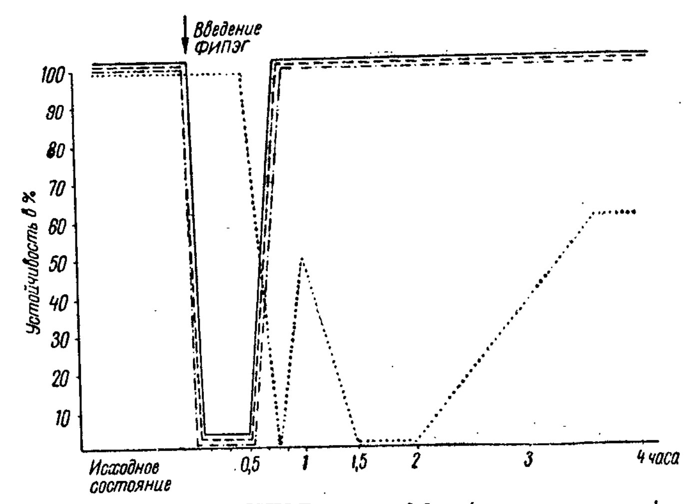


Рис. 3. Влияние ФИПЭГ в дозе 0,2 *мг/кг* на условнорефлекторную деятельность павиана гамадрила.

Обозначения, как на рис. 2.

5 *мин* после введения и заключался в полном срыве ответов на положительные сигналы. Особенностью действия вещества является достаточно быстрое (через 45 *мин*) восстановление всех условных реакций. Правда, на протяжении последующих 30—45 *мин* оставались нарушенными силовые отношения ответов на сильные и слабые раздражители, а восстановление, хотя и неполное, расторможенных дифференцировок наступало лишь через $3^1/_2$—4 *ч*. Изменения поведения, обычные для действия препаратов этого типа, т. е. угнетение, снижение двигательной активности, атаксия и т. д., возникали через 10—15 *мин* после введения препарата и сохранялись на протяжении последующих 20—30 *мин*. Дитран в дозе 0,2 *мг/кг* вызывал через 5—10 *мин* срыв условнорефлекторных реакций с восстановлением исходного состояния через 2—3 *ч*.

Обезьяны и собаки, как правило, в равной степени чувствительны к дислептическому действию аминоэфиров глико-

левой кислоты. Однако ФМЭГ и ФИПЭГ вызывали изменения высшей нервной деятельности у обезьян в дозах, превышавших в 2,5—10 раз дозы, при введении которых наблюдался срыв поведенческого навыка у собак. Относительно слабую активность ФМЭГ и ФИПЭГ в опытах на обезьянах, по-видимому, следует поставить в связь с отсутствием второго арильного радикала в кислотной части молекулы. В молекулах ФМЭГ и ФИПЭГ функции второго арильного радикала несет алкильный радикал с насыщенной ацетиленовой связью. Можно предположить, что ацетиленовая связь в организме обезьяны менее стабильна, чем у собаки. Это предположение может быть подтверждено сравнительной оценкой действия на выработанный поведенческий навык собак ФИПЭГ (1) и его частично гидрированного аналога (2).

1: C_6H_5—C(OH)(C≡C—CH(CH_3)—CH_3)—C(=O)—O—C_5H_9NCH_3

2: C_6H_5—C(OH)(CH=CH—CH(CH_3)—CH_3)—C(=O)—O—C_5H_9NCH_3

ФИПЭГ, как уже указывалось, оказывает психотомиметический эффект в опытах на собаках в дозе 0,02 *мг/кг*, тогда как соединение, формула которого изображена справа, дает аналогичный эффект в дозе 0,2 *мг/кг*, т. е. в такой же дозе, в которой ФИПЭГ нарушает высшую нервную деятельность обезьян. При дальнейшем гидрировании ФИПЭГ доза, необходимая для достижения того же эффекта у собак, должна быть еще более увеличена.

Действие на спонтанную и вызванную биоэлектрическую активность мозга

Влияние центральных холинолитиков на спонтанную ЭЭГ хорошо известно. Работами П. П. Денисенко (1959—1965), Wescor и сотр. (1948), Bradley, Elkes (1953, 1957), Rinaldi, Himwich (1955), Bovet, Longo (1956), Caro (1957), Goldstein (1960), Р. А. Ильюченок (1965) и др. установлено, что эти препараты вызывают у животных изменения ЭЭГ, характеризующиеся усилением медленной активности и увеличением числа «веретен», которые возникают, впрочем, менее организованно и не такими большими группами, как во время наркоза. У людей при воздействии центральных холинолитиков также развивается медленная активность, близкая по структуре к стадиям сна C и D (Itil, 1967). Longo (1955) в экспе-

риментах на кроликах обнаружил, что медленная активность при действии холинолитиков развивается не только в коре больших полушарий, но и в других отделах мозга. Такие же данные были получены Bradley, Elkes (1955) на кошках и Wescor с сотр. (1948) на обезьянах. Было также установлено, что введение животным холинолитиков приводит к торможению электроэнцефалографической реакции пробуждения на все виды раздражений. Поведенческая реакция настороженности при этом, как правило, не претерпевает изменений, т. е. отсутствуют отношения, которые должны иметь место между состоянием бодрствования и характером ЭЭГ (Bradley, 1959). Анализируя механизм этого явления, Bradley (1967) предположил, что он может быть связан с неспецифическим влиянием на нейроны мозга не через ацетилхолин.

Изучением диссоциации между влиянием холинолитиков на ЭЭГ и поведение специально занимался Wikler (1952), наблюдавший через 15—30 *мин* после подкожного введения собакам атропина в дозе 2—8 *мг/кг* значительное возбуждение, на фоне которого регистрировалась ЭЭГ «сонного» типа. Правда, через некоторое время период возбуждения сменялся периодом угнетения. К аналогичным выводам пришли Bradley, Elkes (1957), использовавшие препарат «cerveau isolé» кошки, в то время как White, Daigneault (1959) утверждают, что после перерезки на уровне среднего мозга влияние атропина на ЭЭГ полностью снимается. Особого внимания заслуживают наблюдения White и сотр. (1961), утверждающих, что так называемая диссоциация между влиянием атропина на ЭЭГ и поведение, хорошо выраженная у кроликов, значительно менее заметна у обезьян и полностью отсутствует у человека. Ц. П. Короленко и Б. Ф. Толкунов (1957), использовавшие в опытах на кошках большие дозы атропина (10 *мг/кг*), подчеркивают, что изменения ЭЭГ на 10—15 *мин* предшествовали нарушениям поведения. Авторы указывают, что медленные волны не могут считаться единственным видом активности на ЭЭГ атропинизированных животных. По их мнению, более характерным является беспорядочный, дизритмический характер ЭЭГ, свидетельствующий о наличии в коре мозга не только заторможенных, но и возбужденных нейронов.

Вопрос о диссоциации между влиянием холинолитиков, в частности психотомиметиков-холинолитиков, на ЭЭГ и поведение получил новое освещение в работе Rougeul и сотр. (1965). Авторы изучали влияние подкожного введения дитрана в дозе 1 *мг/кг* на ЭЭГ, спонтанное поведение и условнорефлекторную деятельность кошек с электродами, вживленными в сенсомоторную и зрительную области коры мозга. Было обнаружено, что изменения поведения и ЭЭГ (медленные волны и «веретена» 12—15 *кол/ч*) развиваются одновре-

менно. К моменту появления медленной активности происходил срыв выработанных двигательных условнорефлекторных реакций; их восстановление наступало через несколько часов параллельно с исчезновением медленной активности на ЭЭГ. В определенный период имело место спорадическое появление как условных ответов, так и медленных волн, однако никогда не удавалось зарегистрировать наличие условнорефлекторной реакции на фоне медленной активности. Полученные данные позволили Rougeul с сотр. прийти к заключению, что так называемая диссоциация между ЭЭГ и поведением при действии центральных холинолитиков проявляется только в условиях изучения спонтанной ненаправленной двигательной активности. В то же время при изучении условных поведенческих навыков, включающих произвольную интегрированную двигательную активность, имеется полная корреляция между влиянием препаратов на ЭЭГ и поведение. В более поздней работе Rougeul (1966), использовав ту же методику, обнаружил, что исследование двигательного условного ответа строго совпадает с появлением постоянной медленной активности в двигательной зоне коры мозга. Кроме того, было отмечено, что на ЭЭГ животных, подвергшихся воздействию дитрана, никогда не удается зарегистрировать изменений, характерных для парадоксальной фазы сна. Спонтанная активность животных сохраняется, но контакт с ними невозможен из-за полной утраты способности адекватно реагировать на какие-либо раздражители. Fink, Itil обнаружили корреляцию влияния дитрана на ЭЭГ и психику людей.

Аналогичные данные были получены при сопоставлении сравнительного влияния на поведенческие навыки собак и спонтанную биоэлектрическую активность мозга кошек четырех психотомиметиков: ФМЭГ, ФИПЭГ, дитрана и амизила. Все эти соединения приводили у кошек к появлению на ЭЭГ медленной высоковольтной активности при использовании доз, аналогичных или весьма близких к тем, которые вызывали срыв двигательных поведенческих навыков у собак. На рис. 4—7 представлены гистограммы, иллюстрирующие распределение частот спонтанной активности, регистрируемой в монополярном затылочном отведении. Каждое вещество исследовалось в опытах на 3 кошках.

Как видно из приведенных гистограмм, ЭЭГ интактных кошек характеризовались преобладанием частот 25—28 *кол/сек*, тогда как низкие частоты встречались в небольшом количестве. Введение ФМЭГ в дозе 0,02 *мг/кг* привело через 15 *мин* к резкому снижению количества частых колебаний и доминированию частот от 5—8 до 17—20 *кол/сек*. Через 30 *мин*, когда действие вещества достигало максимума, сдвиг в сторону медленных частот становился еще более отчетли-

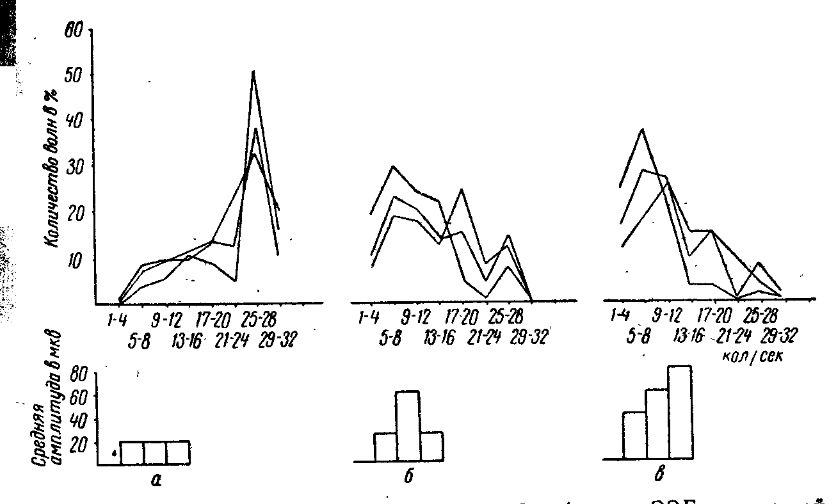


Рис. 4. Влияние препарата ФМЭГ в дозе 0,2 *мг/кг* на ЭЭГ зрительной области коры мозга кошки (гистограммы).

а — исходное состояние; *б* — через 15 *мин* после введения препарата; *в* — через 30 *мин*.

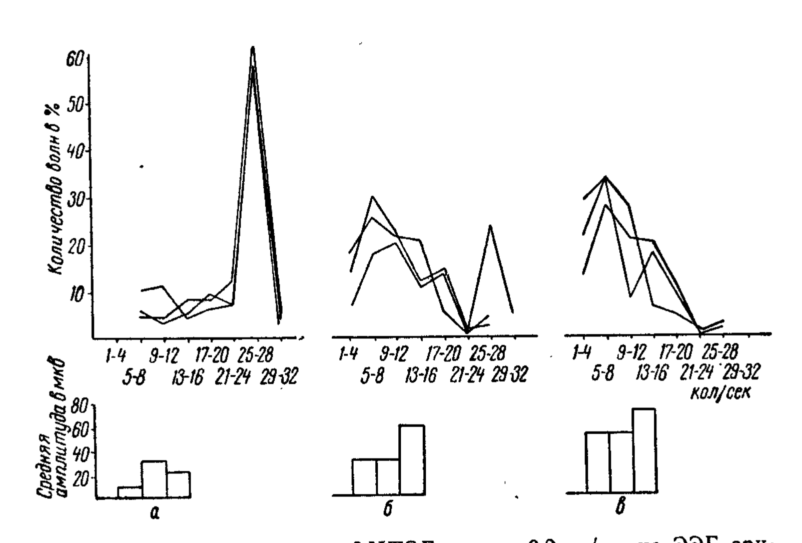


Рис. 5. Влияние препарата ФИПЭГ в дозе 0,2 *мг/кг* на ЭЭГ зрительной области коры мозга кошек (гистограммы).

а — исходное состояние; *б* — через 15 *мин* после введения препарата; *в* — через 30 *мин*.

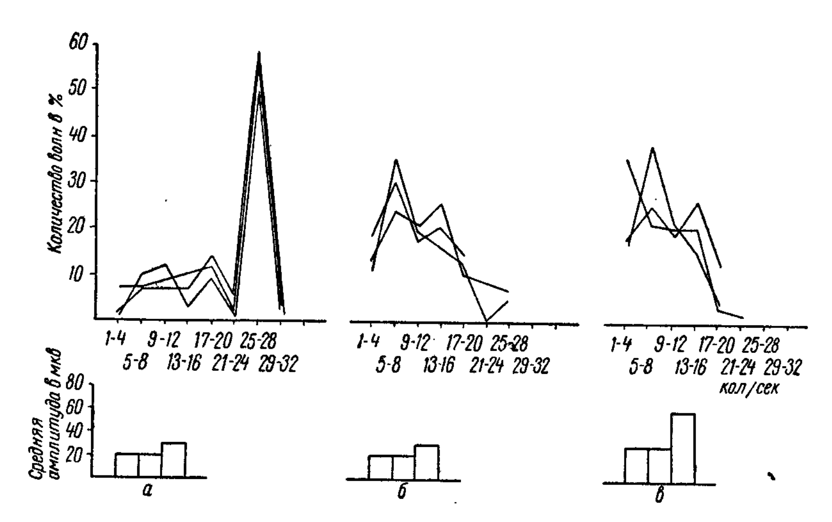


Рис. 6. Влияние дитрана в дозе 0,2 *мг/кг* на ЭЭГ зрительной области коры мозга кошек (гистограммы).

а — исходное состояние; *б* — через 15 *мин* после введения препарата; *в* — через 30 *мин*.

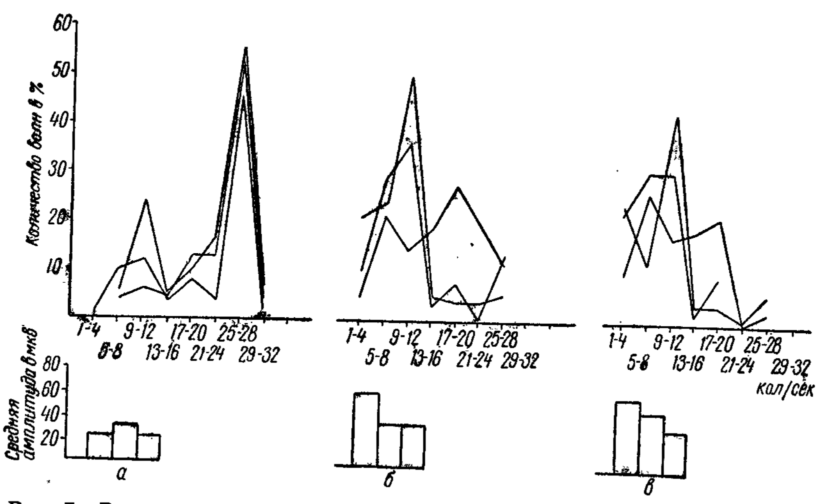


Рис. 7. Влияние амизила в дозе 0,2 *мг/кг* на ЭЭГ зрительной области коры мозга кошек (гистограммы).

а — исходное состояние; *б* — через 15 *мин* после введения препарата; *в* — через 30 *мин*.

вым. При этом диапазон доминирующих частот сдвигался в сторону 1—12 *кол/сек*. Одновременно имело место повышение средней амплитуды, рассчитанной по методу Браха, в 2—4 раза.

Сходное действие оказывал в той же дозе ФИПЭГ. Можно, однако, отметить, что через 30 *мин* после его введения сдвиг в сторону самых медленных частот был более выражен, чем при использовании ФМЭГ, и волны 1—8 *кол/сек* составляли свыше 50% всех колебаний. Дитран и амизил изменяли ЭЭГ в дозе 0,2 *мг/кг*. Через 30 *мин* после введения амизила основное место на ЭЭГ зрительной области коры занимали частоты 5—12 *кол/сек*. Средняя амплитуда возрастала в $1^1/_2$—2 раза. На ЭЭГ кошек, подвергшихся воздействию дитрана, преобладали частоты 1—8 *кол/сек*. Средняя амплитуда увеличивалась примерно так же, как и при действии амизила.

В других зонах коры мозга и в исследованных подкорковых структурах имели место аналогичные сдвиги. Таким образом, действие всех четырех психотомиметиков носило с самого начала генерализованный характер. Каких-либо различий времени появления, темпа или характера развития медленной активности в различных отделах мозга отметить не удалось (рис. 8). Важно отметить, что ФМЭГ, вызывавший нарушения высшей нервной деятельности обезьян только в дозе 0,1 *мг/кг*, именно в этой же дозе приводил у них к развитию на ЭЭГ медленной активности (рис. 9).

Таким образом, можно прийти к заключению, что имеется строгое соответствие между дозами психотомиметиков-холинолитиков, приводящими к срыву поведенческих навыков и к изменениям ЭЭГ. Поэтому следует согласиться с Longo (1966), который считает, что правильнее говорить не о диссоциации, а о параллелизме во влиянии пиперидилгликолатов на поведение и ЭЭГ.

Появление медленной высоковольтной активности ЭЭГ, как уже указывалось, характерно для действия центральных холинолитиков, однако изменения такого же типа могут возникать и под влиянием других препаратов, в частности оказывающих седативный или наркотический эффект. Более точное представление о природе медленной активности, возникающей после введения препарата, может дать наличие или отсутствие антагонистического влияния на эту активность со стороны веществ, ингибирующих холинэстеразу. Поэтому для дальнейшего анализа зарегистрированных изменений ЭЭГ кошкам с вживленными электродами вначале вводили внутримышечно психотомиметик в дозе, вызывающей изменения ЭЭГ, а затем через 30 *мин* — эзерин в дозе 0,2 *мг/кг*. Об эффекте судили по характеру и степени изменения ЭЭГ через

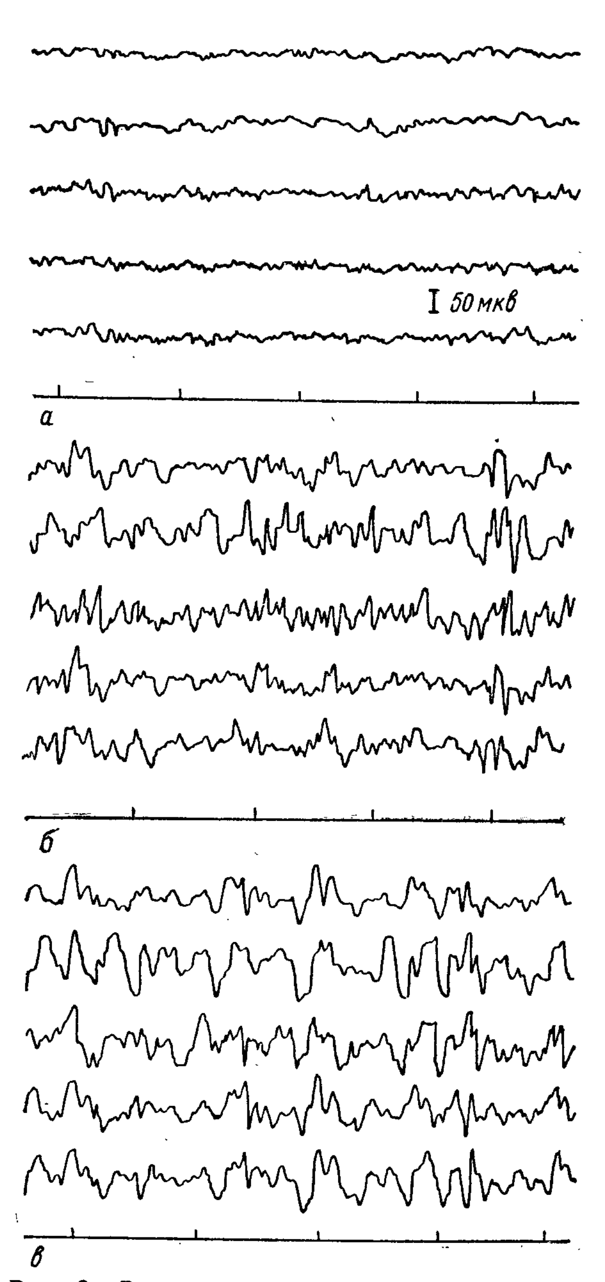


Рис. 8. Влияние препарата ФИПЭГ в дозе 0,02 *мг/кг* на ЭЭГ кошки.

Отведения (сверху вниз): зрительный тракт, наружное коленчатое тело, подушка, зрительная область коры мозга, сенсомоторная область коры мозга. *а* — исходное состояние; *б* — через 15 *мин* после введения препарата; *в* — через 30 *мин*.

а б в

Рис. 9. Влияние ФМЭГ на ЭЭГ обезьяны (макака резус).

Отведения (сверху вниз), лобная доля коры мозга слева, двигательная область коры мозга слева, лобная доля коры мозга справа, двигательная область коры мозга справа, затылочная область коры мозга справа, гиппокамп, хвостатое ядро, сетевидная формация таламуса. *а* — исходное состояние; *б* — через 30 *мин* после введения ФМЭГ в дозе 0,04 *мг/кг*; *в* — через 30 *мин* после введения ФМЭГ в дозе 0,1 *мг/кг*.

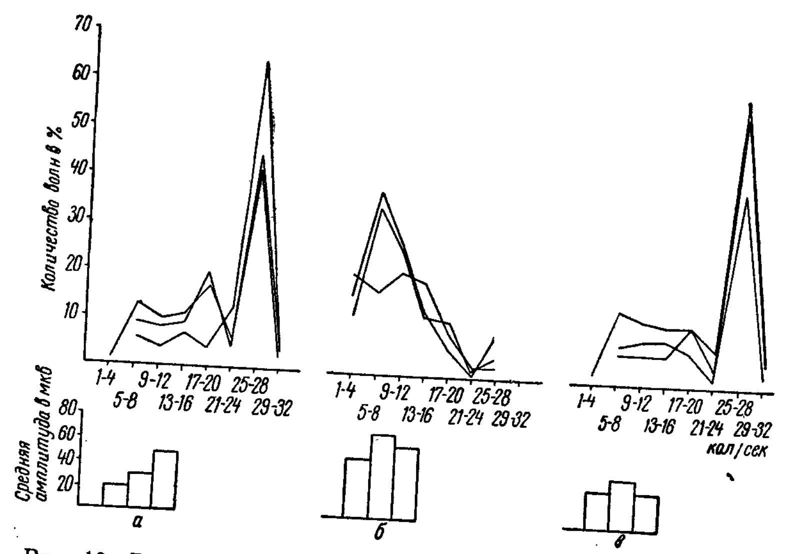


Рис. 10. Влияние эзериаа на изменения ЭЭГ, вызванные препаратом ФМЭГ в дозе 0,02 *мг/кг* (гистограммы).

а — исходное состояние; *б* — через 30 *мин* после введения ФМЭГ; *в* — через 30 *мин* после введения эзерина.

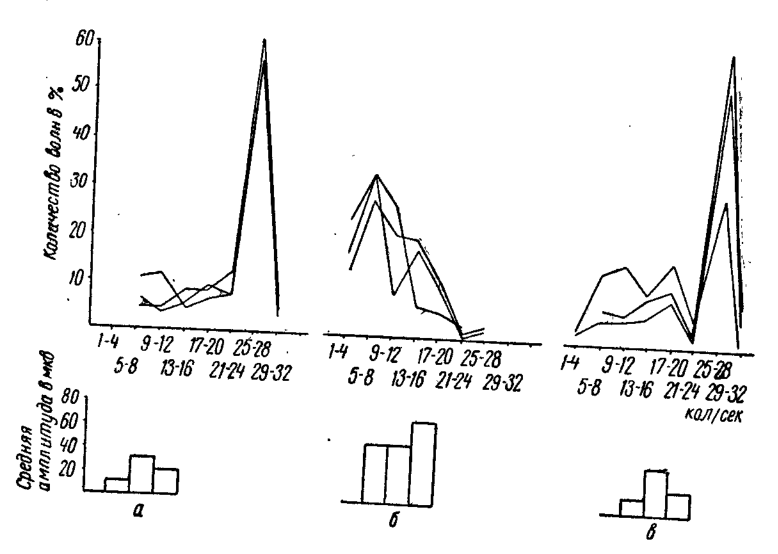


Рис. 11. Влияние эзерина на изменеиия ЭЭГ, вызванные препаратом ФИПЭГ в дозе 0,02 *мг/кг* (гистограммы).

а — исходное состояние; *б* — через 30 *мин* после введения ФИПЭГ; *в* — через 30 *мин* после введения эзерина.

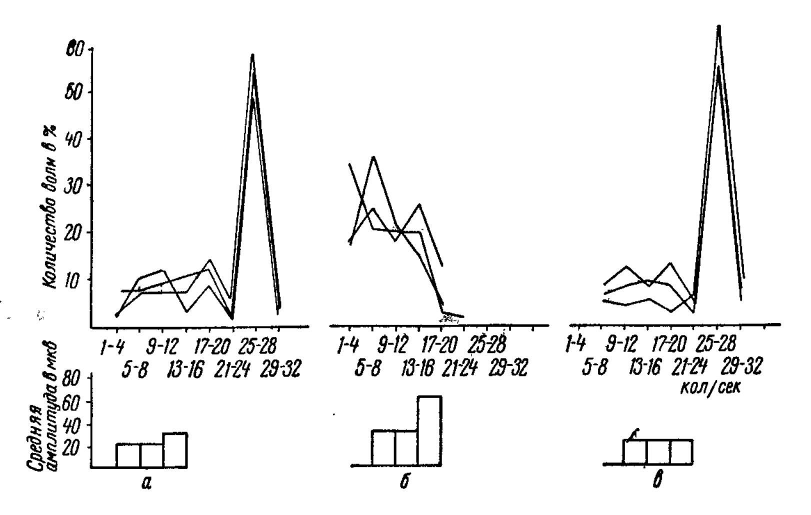


Рис. 12. Влияние эзерина иа изменения ЭЭГ, вызванные дитраном в дозе 0,2 *мг/кг* (гистограммы).

а — исходное состояние; *б* — через 30 *мин* после введения дитрана; *в* — через 30 *мин* после введения эзерина.

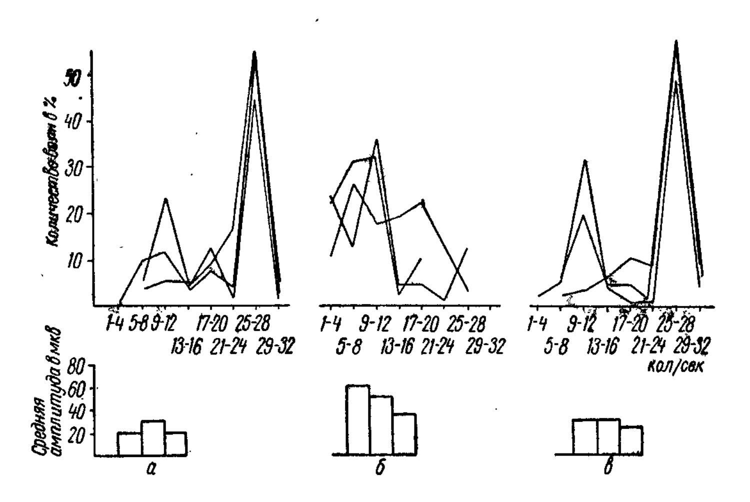


Рис. 13. Влияние эзерина на измеиения ЭЭГ, вызванные амизилом в дозе 0,2 *мг/кг* (гистограммы).

а — исходное состояние; *б* — через 30 *мин* после введения амизила; *в* — через 30 *мин* после введения эзерина.

30 *мин* после введения эзерина. На рис. 10—13 представлены гистограммы, позволяющие оценить частотные характеристики, а также величины средней амплитуды ЭЭГ кошек после последовательного введения психотомиметиков и эзерина.

Как показывает анализ полученных данных, эзерин проявлял достаточно выраженный антагонизм в отношении изменений ЭЭГ, вызванных всеми исследованными препаратами, что подтверждает М-холинолитическую природу медленной активности, возникавшей под влиянием психотомиметиков этой группы (Yamamoto, Domino, 1967; Votava, 1966).

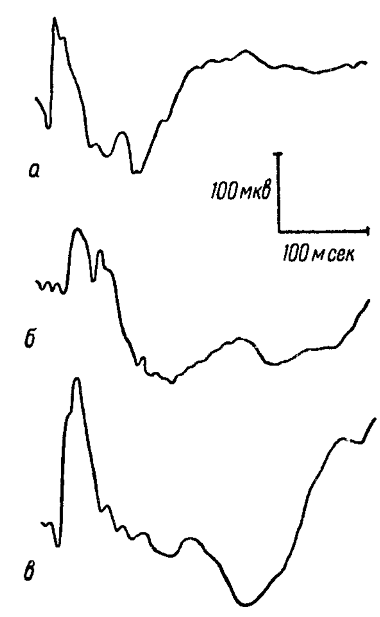


Рис. 14. Средневычисленные вызванные ответы на световые вспышки у кошки, записанные в средней части боковой извилины в условиях темновой адаптации.
а — контроль; *б* — через 8 *мин* после введения дитрана; *в* — через час после введения дитрана.

Характер влияния антихолинергических психотомиметиков на спонтанную биоэлектрическую активность мозга можно считать выясненным, однако изменения вызванной активности остаются мало изученными. В немногочисленных работах относительно действия дитрана на вызванные ответы у кроликов и кошек отсутствуют какие-либо четкие выводы (White, 1965, 1966; White, Rudolf, 1967; Sternberg и сотр., 1965).

П. А. Панов (1970), изучавший влияние дитрана в дозе 0,4 *мг/кг* на вызванные потенциалы зрительной зоны коры мозга ненаркотизированных кошек, использовал когерентный анализ, позволивший получить достаточно убедительные и достоверные сведения о характере латентных периодов и амплитудных показателей различных компонентов ответов. Оказалось, что уже через 10 *мин* после введения дитрана имеет место снижение амплитуды как положительной, так и отрицательной фаз первичного ответа (ПО). Через 30—40 *мин*, в период выраженных нарушений поведения, амплитуда позитивного компонента ПО была увеличена на 20—25 *мкв*, а амплитуда негативной волны ПО достигала 400 *мкв* (при 150—200 *мкв* в контроле). Длительность негативной волны увеличивалась на 8—12 *м/сек* (рис. 14 и 15). Значительно повышалась величина медленного коркового постразряда.

П. А. Панов изучал, кроме того, влияние дитрана на вариабельность компонентов ПО при длительной стимуляции животных световыми вспышками с энергией засветки 20 *дж*. В контрольных опытах было установлено, что в первые 1—2 *сек* в этих условиях происходило снижение амплитуд основных компонентов ПО. Через 10—15 *сек* величина ПО возвращалась к исходному уровню и продолжала оставаться стабильной при дальнейшей регистрации (рис. 16). После

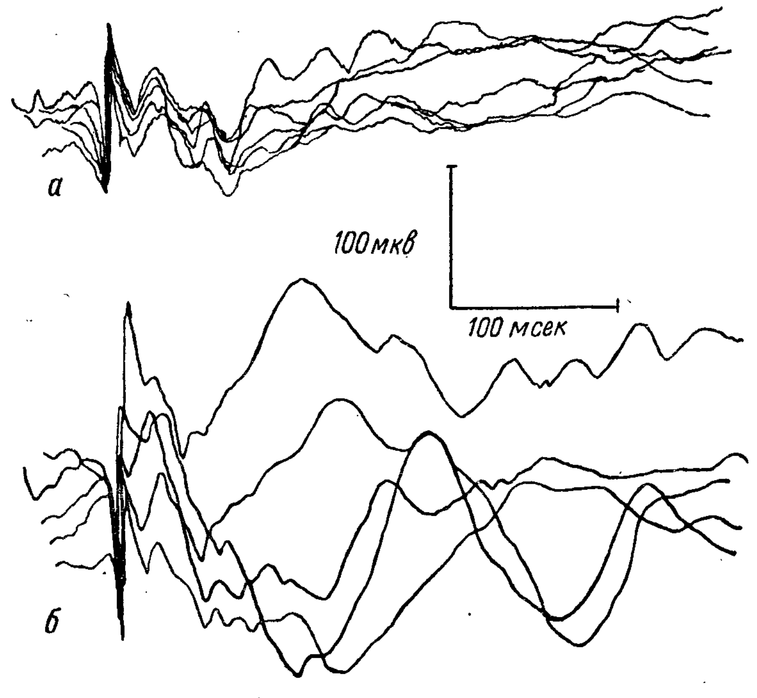


Рис. 15. Вызванные потенциалы, полученные суперпозицией одиночных ответов на световые вспышки.
а — контроль; *б* — через час после введения дитрана.

введения дитрана подобный фазности не выявлялось, а чередования ответов носили случайный характер с первого до трехсотого предъявления раздражителя.

П. А. Панов исследовал также изменения ПО на световые вспышки при конкурирующей высокочастотной звуковой стимуляции. У интактных животных звуковое раздражение оказывало подавляющее действие на ПО, не влияя на скорость процесса. На фоне действия дитрана увеличивалась скорость процесса и повышалась амплитуда ПО по сравнению с ПО, полученными при изолированной фотостимуляции (рис. 17).

Таким образом, действие дитрана на зрительные ПО характеризуется двухфазностью. Для первой фазы, длящейся несколько минут, свойственно снижение амплитуды локальных компонентов вызванного ответа. Во второй фазе, совпа-

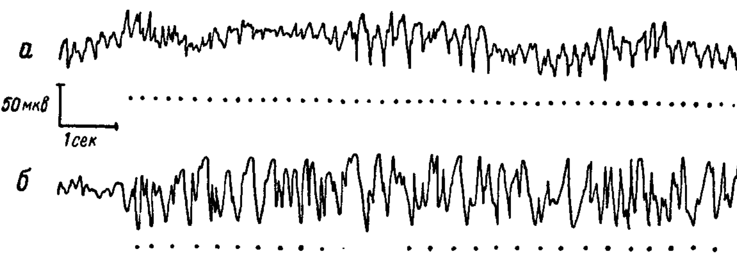


Рис. 16. ЭЭГ зрительной области коры мозга у кошки в начальный период световой стимуляции.
а — контроль; *б* — через час после введения дитрана.

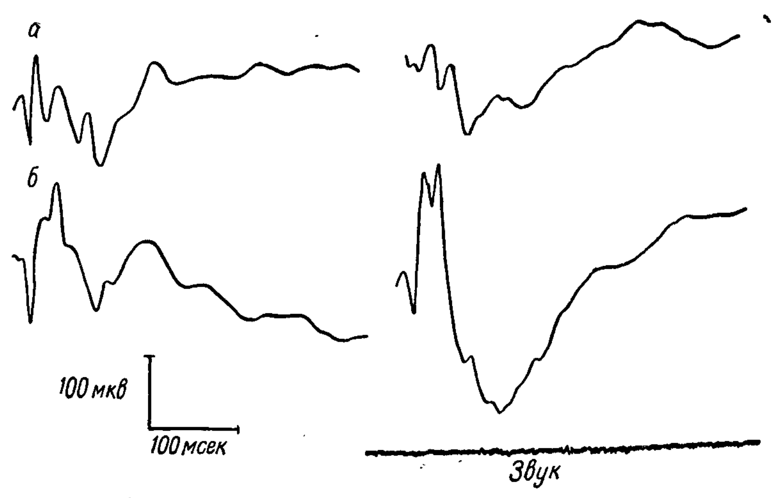


Рис. 17. Средневычисленные вызванные ответы зрительной области коры мозга у кошек при чистой фотостимуляции (слева) и на фоне раздражения звуком (справа).
а — контроль; *б* — через 1 час после введения дитрана.

дающей с нарушениями поведения, ПО увеличены по амплитуде и длительности. Амплитуда волн медленного коркового подразряда увеличена на протяжении всего времени действия дитрана. Введение дитрана приводит к усилению вариабельности ПО и к изменению характера действия длительной звуковой стимуляции на зрительные ПО.

По данным Е. Ф. Леоновой (1966), амизил также оказывает действие на ПО, которое, однако, заключается в том, что

вначале увеличивается амплитуда негативной фазы, а затем происходит снижение амплитуды всех компонентов ПО.

Сведений о действии других психотомиметиков этой группы на вызванную активность в литературе найти не удалось. Можно лишь указать, что атропин, обладая многими фармакологическими свойствами, близкими к дитрану, оказывает иное влияние на амплитуду ПО (Sternberg с сотр., 1965).

Клиническая картина психоза

Способность холинолитиков вызывать психические расстройства известна очень давно. В частности, достаточно подробно описаны психозы, развивающиеся при интоксикации широко распространенным в медицинской практике алкалоидом — атропином.

Известно, что атропинные психозы могут возникать даже после приема небольших доз алкалоида, например в виде глазных капель, инъекций и порошков белладонны. Описанные в литературе атропинные психозы наступали в большинстве случаев после приема 10—50 *мг* атропина, реже — больших доз (до 300 *мг*). В подобных случаях через 30—90 *мин* после приема атропина развиваются все усиливающиеся вегетативные нарушения: мидриаз, тахикардия, сухость слизистых оболочек, дрожание пальцев и конечностей, резкие изменчивые сосудистые реакции. Через 2—4 *ч* проявляются отчетливые и выраженные психотические явления — помрачение сознания, зрительные (реже слуховые) галлюцинации, психосенсорные нарушения, двигательное беспокойство, чувство страха и напряженности. Еще через 3—5 *ч*, обычно в связи с мероприятиями неотложной помощи, психотические проявления постепенно ликвидируются и выявляется астения с полной или частичной амнезией на период психоза.

Наиболее типичным психопатологическим синдромом атропинного психоза считается делириозный. Отмечено, что особенностью такого делирия является глубокая оглушенность со значительным изменением ориентировки в месте, времени, окружающей обстановке, а зачастую и в собственной личности.

В редких случаях атропинные психозы проявляются более легкой степенью нарушения сознания с явлениями дереализации и деперсонализации, изменением «чувства течения времени» (время кажется замедленным или, наоборот, убыстренным), своеобразной структурой речи, напоминающей шизофазию, и т. д. Подобная симптоматика относится обычно к вариантам психопатологии атропинной интоксикации (А. Л. Гамбург, 1958).

В последние годы, с введением предложенной Forrer (1951) атропиношоковой терапии, появилась возможность более детально проследить и изучить динамику интоксикации атропином. Атропиношоковая терапия предложена для лечения больных шизофренией, маниакально-депрессивным психозом и бывает особенно показана при психопатологических синдромах тревоги, вялости, эйфории, пролонгированного оглушения.

Для возникновения атропинных коматозных состояний (в психиатрии они традиционно обозначаются как «шоки») внутримышечно или подкожно вводят от 30 до 200 *мг* (или от 0,4 до 2,5 *мг/кг*) сернокислого атропина. Через несколько минут после инъекции появляются тахикардия (до 150—180 ударов в 1 *мин*), аритмия, учащение дыхания, повышение артериального давления (на 40—60 *мм рт. ст.*), гиперемия и сухость кожи, повышение температуры (на 0,5—1°), сухость слизистых оболочек, расширение зрачков, тошнота. Спустя 15—20 *мин* развиваются оглушенность, значительная мышечная слабость, головные боли, головокружение, расстраивается координация движений, речь становится невнятной. Очень быстро появляются обильные зрительные галлюцинации, нарушения ориентировки в окружающем, резко затрудняется речевой контакт.

Коматозное состояние наступает через 25—40 *мин* после инъекции атропина. Подобные комы, однако, неглубоки (отмечается сохранность реакции на сильные болевые раздражения, что свойственно сопорозным состояниям), и по прошествии нескольких часов без всякого лечения пациенты приходят в сознание. В клинике спонтанному выходу из комы предпочитают выведение при помощи лекарственных средств. Обычно пользуются повторными введениями 0,1% раствора эзерина (6—8 *мл*).

Для лечебного эффекта вызывают 10—40 коматозных состояний, с частотой 2—4 комы в неделю. Ряд авторов рекомендует пользоваться относительно малыми дозами атропина — 60—130 *мг* (0,7—1,6 *мг/кг*) для взрослых и 50—90 *мг* (1,7—3,0 *мг/кг*) для детей — и вызывать не более 10—15 коматозных состояний на курс лечения (Bilikiewicz с сотр., 1963).

Smoczynski (1964) пытался с помощью изучения ЭЭГ выяснить, вызывает ли терапия атропинными комами органические изменения в центральной нервной системе. Этим автором не выявлено каких-либо значительных стойких нарушений органического порядка (в этих исследованиях атропинные комы вызывались не более 8 раз).

Динамика психотического состояния при атропинной интоксикации носит стереотипный характер: постепенно усили-

вающаяся оглушенность переходит в делирий, который сменяется комой. Любопытно, что в случаях спонтанного выхода из атропинной комы может наблюдаться обратный порядок проявления расстройств психики. Введение эзерина способствует более быстрому выходу из комы, обычно без проявления делириозных нарушений.

Таким образом, делирий является одной из стадий атропинного психоза. Делирий связан как с предшествующей (оглушенность), так и с последующей (сопор, кома) стадиями. М. А. Гольденберг (1957) полагал, что атропинный делирий может быть разделен на следующие стадии: 1) нарастающая оглушенность; 2) нарастающее помрачение сознания; 3) обратное развитие расстройств сознания; 4) астения.

В связи со взглядами на атропинный делирий как на одну из стадий атропинного психоза представляют интерес клинические наблюдения, где делириозный синдром отмечался только по выходе из коматозного состояния. Мы наблюдали такое течение атропинного психоза у лиц с тяжелыми психотическими состояниями или в случаях одновременного приема атропина и алкоголя.

Т., 46 лет, рабочий. 9/X 1967 г., в 1 *ч* ночн, в бессознательном состоянии скорой помощью доставлен в клинику неотложной терапии. Пульс — 100 ударов в 1 *мин*, ритмнчный, хорошего наполнения. Границы сердца нормальные. Тоны сердца равномерно ослаблены, акцент II тона на аорте. Артериальное давление — 110/80 *мм рт. ст.* Дыхание — 20 в 1 *мин.* Зрачки резко расширены, кожа и слизистые сухие.

При попытках нзмерить артериальное давление, изменнть положение рук н туловища проявлял кратковременное двигательное беспокойство.

По свидетельству жены, 3 *ч* назад ошибочно выпил 10 *мл* 1% раствора атропина (или 1,4 *мг/кг*). Через короткое время стал многоречив, затем потерял сознание. Были судороги. Врачами скорой помощи было произведено промывание желудка, введен прозерин.

Через 2 *ч* вышел из бессознательного состояния. Предоставленный себе, громко и много говорил, к кому-то обращался; на лице выражение страха и испуга, руками кого-то отталкивал, что-то сбрасывал с лица. Пытался встать, бежать. При обращении к нему вздрагивал, смотрел на собеседника, правнльио назвал фамилию, различал цвета, считал в пределах 5. Однако привлечь вннмание больного надолго не удавалось, и он вновь начинал галлюцинировать.

К 9 *ч* 9/X стал значительно спокойнее, психотическая симптоматика исчезла, но оставался крайне вялым. После сна к середине дня вышел из психоза.

Подобные наблюдения представляют интерес и потому, что обычно за коматозным (шоковым) состоянием следует не делирий, как это наблюдалось у больного, а улучшение психической деятельности.

У наблюдавшихся нами женщин психозы наступали после приема 10—50 *мг* атропина (0,2—1,0 *мг/кг*), а у мужчин — 20—100 *мг* (0,3—1,3 *мг/кг*). У лиц, злоупотребляющих алкоголем или принявших атропин одновременно со спиртными

напитками, психозы протекали более тяжело. Также тяжело протекали атропинные психозы у 2 больных, находившихся на излечении в туберкулезной больнице и принимавших тубазид и ПАСК (у одного из них психоз продолжался 30 *ч*, у другого — 21 *ч*).

Делириозный синдром характерен не только для атропинных психозов, но и для психотических расстройств, возникающих при отравлениях веществами, содержащими атропин, и препаратами атропиноподобного действия.

В психиатрических стационарах приходится встречаться с лицами, у которых психозы возникли после приема внутрь астматола. Астматол — порошкообразное лекарственное вещество против астмы; астматол состоит из листьев красавки (2 части), белены (1 часть), дурмана (6 частей), пропитанных нитратом натрия. Психотомиметическая активность астматола обусловлена содержащимися в нем холинолитиками (атропин, гиосциамин, скополамин и др.).

Возникающие после приема больших доз астматола психозы выражаются в делириозных состояниях. Отмечается явная зависимость тяжести и длительности психоза от количества принятого астматола. Большие дозы приводят к делириям, продолжающимся 1—2 дня, с выраженной симптоматикой, последующими амнезией и довольно длительной астенией (до 1—3 недель).

Приведем типичный пример психоза после приема внутрь астматола.

К., 19 лет, ученик школы ФЗО. 6/X 1967 г. выпил около 100 *мл* портвейна, а через несколько часов — стакан отвара астматола (в пересчете на атропин — около 50 *мг*). Примерно через час стал возбужденно ходить по комнате, что-то бормотал, разбрасывал белье. Пытался лечь в постель, но при потушенном свете возникал страх, вскакивал, кричал. Отчетливо видел маленьких человечков, крыс, «комариков», мышей. Видел «полчища муравьев» на подушке. Родственники казались уменьшенными в размерах. Замечал вокруг себя скелеты, обращался к ним, но их ответов не слышал. Обратил внимание, что предметы, до которых дотрагивался, «растворялись». Под утро видел себя в окружении товарищей по работе. Один из друзей внезапно стал «растворяться», тогда больной закричал и потребовал вызова скорой помощи, «чтобы спасти погибающего». Прибывшим врачом доставлен в психиатрическую больницу.

Психотическое состояние продолжалось около 12 *ч*. В последующие 3 дня — значительная астения. Многие события острого психотического состояния амнезировал.

Психозы, развившиеся после приема астматола, хотя и сходны по симптоматике с атропинными психозами, но возникают спустя более длительное время, более продолжительны и богаче психопатологической симптоматикой и, в частности, галлюцинаторными явлениями.

Выше отмечалось, что при атропинных интоксикациях описаны некоторые варианты психопатологии, в основном касающиеся психосенсорных нарушений. Ознакомление с соответствующими клиническими описаниями показывает, что в подобных наблюдениях не регистрировалось существенных степеней изменения сознания, поэтому лица, перенесшие атропинный психоз, иногда могли анализировать и описать свое состояние в период интоксикации.

В этом отношении интересны наблюдения Bowers, Goodman (1964) над здоровыми лицами, принимавшими препараты антихолинергического действия. У них не развивались психотические симптомы, но возникали затруднения при сосредоточении внимания, замедление интеллектуальных и моторных процессов, субъективно переживаемые напряженность и чувство дискомфорта.

Представляет интерес изучение психического состояния лиц, у которых интоксикация атропиноподобными препаратами носила препсихотический характер. С этой целью мы исследовали полноценных в нервно-психическом отношении людей, которым с лечебной целью, в связи с соматическими заболеваниями, вводились медикаменты, обладающие центральным холинолитическим действием.

Под наблюдением находился 21 больной с теми или иными нерезкими психопатологическими явлениями. Последние развивались спустя 25—40 *мин* после приема холинолитиков и сохранялись на протяжении 3—4 *ч*. У 11 исследованных лиц развитию легких психопатологических расстройств предшествовало появление неприятных субъективных ощущений: общая слабость, головокружение, шум в голове, затруднения при чтении, сухость во рту и глотке, тошнота, боли в животе. У 2 больных была рвота.

Отмечавшиеся у больных психопатологические явления были расценены как препсихотические, так как грубых расстройств психики не наблюдалось. Однако у всех исследованных выявлялись замедление мышления, ослабление внимания, ухудшение сообразительности, появление рассеянности, некоторая двигательная заторможенность, снижение способности к интеллектуальному напряжению. Выраженность перечисленных проявлений была незначительной: лишь 3 больных не могли выполнять привычную работу, а остальные справлялись с ней хорошо. Вместе с тем, у этих лиц отмечалась отчетливая особенность клинической симптоматики: чем слабее была реакция на лекарство, тем разнороднее и разнообразнее были проявления интоксикации.

У всех лиц этой группы отмечались и вегетативные реакции: покраснение лица, сухость кожи, языка и слизистых, расширение зрачков и замедленность их реакции на свет, тахикардия, повышение артериального давления, а также повышение сухожильных рефлексов.

В связи с отмеченным представляют интерес наблюдения над групповыми отравлениями атропином и веществами атропиноподобного действия.

30/I 1963 г. в клинику неотложной терапии был доставлен больной Д. в состоянии резкого двигательного возбуждения. Жена больного, прибывшая вместе с ним и помогавшая оказывать ему помощь, чувствовала себя хорошо. Она сообщила, что около 23 *ч* Д. выпнл полстакана чая, в который дочерью больного случайно был влит раствор атропина. Д., почувствовав необычный вкус чая, предложил отведать его жене.

По проведенным подсчетам Д. прииял виутрь 50 *мг* (0,7 *мг/кг*), а его жена — 10 *мг* (0,2 *мг/кг*) атропина.

Краткие описания наблюдавшихся у них психотических состояний приводим ниже.

Д., 36 лет, врач. Около 23 *ч* выпил чай с примесью раствора атропина. Через час почувствовал общую слабость, головокружение, сухость во рту, стал плохо видеть, появилась вялость, малоподвижность. Спустя полтора часа внезапно возникло двигательное беспокойство, стал галлюцинировать, громко кричал, испытывал тревогу и страх, не узнавал окружающих, сопротивлялся при оказании медицинской помощи, контакту был недоступен. Психотическое состояиие продолжалось 8 *ч*, после чего наступил сон. После пробуждения — несколько астеничен, происходившего не помнит.

Д-а, 34 года, преподаватель. Выпила вместе с мужем чай, содержащий атропин. Через 2—2½ *ч* почувствовала «одеревенение» языка, ухудшение зрения и координации движений, тяжесть в подложечной области, сухость во рту. Еще через 1½ *ч* постепенно развилось состояние оглушенности. После оказания медицинской помощи уснула. На следующее утро — вяла, несколько астенична. Период интоксикации помнит достаточно хорошо.

Далее следует наблюдение групповой интоксикации веществами атропиноподобного действия.

12/I 1967 г. в клинику иеотложной терапии скорой помощью доставлены больные М., К., Л. Все они одновременно выпили спиртовую настойку из листьев красавки и дурмана. Концентрацию настойки выяснить не удалось.

М., 39 лет, выпил 200 *мл* настойки. Через 15—20 *мин* стал жаловаться иа ухудшение зрения, сухость во рту, общую слабость. Через 30 *мин* потерял сознание. В бессознательном состоянии доставлеи в клинику. Прн поступлении — состояние тяжелое. Контакту недоступен. Зрачки широкие, не реагируют иа свет, корнеальные рефлексы отсутствуют. Дыхание поверхностное, 14 в миицуту. Кожа бледнаи, сухая. Пульс — 96 ударов в 1 *мин*. Артериальное давление — 100/60 *мм рт. ст.* Живот мягкий, печень и селезеика не прощупываются. Было непроизвольное мочеиспускание. Периодически хаотические движения руками и ногами, вздрагивания.

Коматозное состояние продолжалось 5 *ч*. В течение всего этого времени вводились глюкоза, витамины, сердечные средства. Коматозиое состояние сменилось двигательным возбуждением. Больиой был дезориентирован в окружающем, но правильно назвал свое имя и отчество. Часто иа вопросы не отвечал. Отчетливое двигательное и речевое возбуждение. Речь нечеткая. Постоянно что-то ищет у себя на теле и на постели, что-то ловит в воздухе, следит взглядом за чем-то. Часто отвечает в сторону, беспрерывио к кому-то обращается. Периодически возникают состояния тревоги и страха. Был кратковременный эпизод, когда галлюцинации носили профессиональный характер. Зрачки были широкими, слабо реагировали на свет; частота пульса — 86 ударов в 1 *мин*. Отмечалось непроизвольное мочеиспускание. Психотическое состояние продолжалось 4 *ч*, а астения — еще полсуток. По выходе из психоза — неполная амнезия.

К., 38 лет. Выпил 100 *мл* той же настойки.

Ухудшение состояиия наступило через 30—40 *мин*. Было головокружение, тяжесть в голове, плохо видел, окружающее воспринимал нечетко, позднее появились трудность при произношении слов и судорожные подергивания рук и туловища. В клинике отмечались расширеные зрачки, сухость слизистых и кожи, тахикардия, а также оглушенное состояние сознания. Смысл происходящего понимал с трудом, не охватывал ситуацин, напрягался при попытках ответить иа обращение. Поиимал только смысл простых вопросов. Такое состояние продолжалось 6 *ч*.

Л., 49 лет. Выпил 50 *мл* настойки. Пошатывание при ходьбе, ухудшение зрения, сухость во рту появились через 2 *ч*. При осмотре психиатром выявлены общая вялость, пассивиость, легкая замедленность мышления.

Из приведенных примеров явствует, что малые дозы атропина (или веществ атропиноподобного действия) ведут к развитию оглушенности; при большей дозе оглушенность углубляется и сменяется делириозным, а затем коматозным состоянием. При воздействии малых доз у ряда больных можно отметить индивидуальные реакции, т. е. реакции, которые обозначаются как варианты атропинной интоксикации.

Поиски центральных холинолитиков с психотомиметической активностью привели к изучению синтетических эфиров гликолевой кислоты, которые являются значительно более активными психотомиметиками, чем атропин (Abood и сотр.).

Среди многочисленных описанных и исследованных соединений данного типа в первую очередь следует назвать дитран. Психотомиметическая активность дитрана равна 0,1—0,2 *мг/кг*. Приблизительно такой же активностью обладает 1-метиловое производное дитрана, а также N-метил-3-пиперидиловый эфир бензиловой кислоты. Более слабое психотомиметическое действие оказывают 2-диэтиламиноэтилциклопентил-2-тиенилгликолат и некоторые другие гликолаты.

Клиника дитрановых психозов описана достаточно полно. Непосредственно после внутривенного введения дитрана (или через 10—15 *мин* после внутримышечной или подкожной инъекции) возникают преходящие вегетативные расстройства: тахикардия, нарушение ритма дыхания, покраснение кожи лица, сухость кожи и слизистых. Спустя 15—20 *мин*, обычно на фоне отмеченных вегетативных расстройств, выявляются симптомы поражения пирамидной системы. Стопные патологические феномены, неравномерность и повышение сухожильных рефлексов отмечаются в течение нескольких часов.

Одновременно с неврологическими нарушениями (т. е. через 15—30 *мин* после внутривенного введения дитрана) появляются психотические расстройства. Наиболее характерны нарушения сознания — сначала в форме обнубиляции, а затем в форме все углубляющейся оглушенности. На фоне оглушенного состояния сознания обычны галлюцинаторные явления (типа зрительных обманов чувств) и переживания резкого страха и тревоги. Некоторые авторы полагают, что психиче-

ское состояние при дитрановом психозе может быть обозначено как «галлюцинаторная спутанность». Отмечено также, что по выходе из психотического состояния возникает период экспансивно-эйфорического настроения. Дитрановые психозы отличаются значительной продолжительностью (до 1—2 суток) и выраженностью соматических расстройств (особенно сердечно-сосудистой и дыхательной функций).

Феноменологически дитрановые психозы похожи на атропинные. Любопытно, что при интоксикации дитраном сходные психотические состояния возникают как у психически полноценных людей, так и у душевнобольных (изучались больные различными формами шизофрении, маниакально-депрессивным психозом, страдающие неврозами и психопатиями).

Kissel (1962) наблюдал у 57-летней женщины с инволюционной депрессией коматозное состояние, развившееся после однократного внутримышечного введения 15 *мг* дитрана. Кома возникла через несколько минут после инъекции и не отличалась по клинике от атропинной комы. Это состояние продолжалось 4 *ч* (наиболее глубокое помрачение сознания отмечалось в течение первого часа) и сменилось оглушенностью со значительным двигательным возбуждением. Лишь через 12 *ч* больная успокоилась и вышла из психоза. В течение последующих 2 дней она была весела, активна, психотических симптомов у нее не было. В последующем депрессия вновь стала ведущим синдромом в картине болезни.

Еще одно атропиноподобное вещество — бенактизин (амизил) — также вызывает психотические состояния с картиной токсического делирия, протекающего с отчетливыми эмоциональными расстройствами: страхом, ужасом, тревогой. В галлюционаторных переживаниях преобладают зоопсии. Иногда при интоксикациях бенактизином отмечаются двигательная заторможенность, явления деперсонализации; психотические состояния в этих случаях продолжаются 10—12 *ч*. Дозы бенактизина, вызывающие психоз, — 0,5—3,0 *мг/кг*. На ЭЭГ — десинхронизации и учащение основного ритма (Vojtechovsky с сотр., 1961).

Менее изучены клинические особенности психотических состояний, вызванных веществами IB 318; IB 336; IB 868; 4H 48 49 и AHK 376. Все эти психотомиметики вызывают у людей резкие нарушения психики с преобладанием зрительных, слуховых галлюцинаций и эмоциональных расстройств. Отдельные препараты, помимо нарушения сознания, могут вести к развитию острых параноидных реакций (Rump, 1962; Hollister, Prusmack с сотр., 1960; Rajotte, 1964).

Небезынтересно, что некоторые центральные холинолитики в малых дозах действуют на нервную систему стимулирующе.

Дитран вначале был предложен как антидепрессант, но вскоре стала известна его психотомиметическая активность.

Приведенные материалы свидетельствуют о том, что центральные холинолитики способны уже в малых дозах проявлять психотомиметическую активность. Возникающие при этом психические нарушения сходны между собой по симптоматике и имеют ряд характерных особенностей. Поэтому предложение Longo (1966) выделить «центральный антихолинергический синдром» (нарушения мышления, расстройства памяти на недавние события, неагрессивное возбуждение, атаксия, асинергия, галлюцинации) не лишено оснований.

Прежде всего отмечается определенная закономерность в формировании и динамике клинических проявлений: оглушенность сменяется делириозным, а затем — коматозным состоянием. При оглушенности различных степеней могут проявляться личностные (главным образом, характерологические) особенности. Конечно, чем меньше доза токсического вещества, тем более выражены эти индивидуальные реакции.

Основным психопатологическим синдромом, возникающим при интоксикациях центральными холинолитиками, является делириозный синдром. Чрезвычайно важно, что делирий в этих условиях может развиваться даже у лиц, страдающих такими психозами, при которых этот синдром, как правило, не бывает. Так, при лечении атропинными комами больных шизофренией постоянно отмечаются делириозные состояния, хотя имеются данные о «несовместимости» симптоматики шизофрении и делирия.

Закономерное возникновение делириозного синдрома при интоксикации холинолитиками центрального действия позволяет отнести эти психозы к настоящим модельным, так как они удовлетворяют основному требованию научного эксперимента: воспроизводимости симптоматики при повторном введении препарата.

Варианты психопатологических картин, наблюдаемых при интоксикации препаратами атропиноподобного действия, затруднительны для анализа и имеют пока только самое общее объяснение — их развитие обусловливается индивидуальными особенностями организма. В частности, описанные недавно интоксикации атропином с картинами сумеречных состояний (Г. В. Столяров, 1964) должны исследоваться более тщательно. Создается впечатление, что в подобных наблюдениях имеется больше данных за наличие расстройств осмышления, т. е. аментивного компонента в клинике интоксикации.

Следует подчеркнуть, что психопатологические синдромы, возникающие под влиянием центральных холинолитиков, могут быть распознаны по клинической картине. Если неизвестно вещество, вызвавшее отравление, приходится говорить

об отравлениях «веществами атропиноподобного действия», так как дифференциальная диагностика отравлений, вызванных различными холинолитиками, затруднительна. Однако эти интоксикации по клинической картине могут быть отдифференцированы от отравлений, вызванных психотомиметиками другого типа, например производными лизергиновой кислоты.

Изучение психопатологической симптоматики отравлений центральными холинолитиками способствует и более полному пониманию клиники экзогенных, в частности интоксикационных, психозов. Не вызывает сомнений значение нарушений сознания в клинике этих психозов, и еще более важны выявленные особенности формирования симптомов и синдромов измененного сознания.

Механизм психотомиметического действия

Одним из наиболее важных вопросов, возникающих при изучении любых препаратов, является взаимоотнощение химической структуры и фармакологического действия. В данном случае, поскольку пиперидилгликолаты обладают и антихолинергической, и психотомиметической активностью, необходимо выяснить соотношение этих свойств с химической структурой.

Исследования в этом направлении проводились Abood с сотр. Некоторые данные из их работ включены в табл. 9. В таблице не удалось отразить сведения обо всех соединениях, синтезированных и исследованных Abood и сотр., так как характеристики некоторых препаратов в разных работах неодинаковы. Кроме того, единственным тестом, использованным во всех случаях для оценки холинолитической активности, является концентрация вещества, необходимая для блокады на 50% сокращения изолированной кишки морской свинки, вызванного ацетилхолином.

Основные выводы Abood сводятся к нескольким положениям.

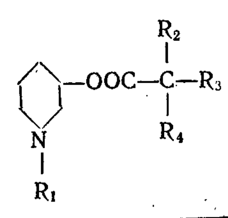
Пиперидилгликолаты-психотомиметики должны содержать в качестве R_1 низкие алкилы (метил, этил). Это условие не является обязательным для сохранения антихолинергических свойств. Замена в этом положении алкила на H приводит к резкому снижению психотомиметической активности без существенного влияния на холинолитическое действие.

Максимальная психотомиметическая и холинолитическая активность проявляется у препаратов, имеющих в качестве R_2 гидроксильную группу и на месте R_3 — фенил. Замена фенила пропилом существенно не влияет на холинолитическую активность соединений, но резко снижает их психотомиметические свойства.

Таблица 9

Взаимоотиошение структуры пиперидилгликолатов с их антихолииергическими и психотомиметическими свойствами

(по Abood с сотр.).



R_1	R_2	R_3	R_4	Холинолитическая активность на изолированной кишке ($ЕД_{50}$)	Психотомиметическая активность на людях в баллах (по пятибалльной системе)
CH_2-фенил	OH	феиил	феиил	$1,1 \cdot 10^{-6}$	5
C_2H_4-фенил	»	»	»	$2,0 \cdot 10^{-7}$	4
C_2H_4OH	»	»	»	$9,0 \cdot 10^{-8}$	3
$C_2H_4NHN(CH_3)_2$	»	»	»	$1,6 \cdot 10^{-8}$	2
$C_2H_4OCH_2$-феиил	»	»	»	$1,0 \cdot 10^{-5}$	2
$CH_2(CH_2)_2N(CH_3)_2$	»	»	»	$3,0 \cdot 10^{-6}$	2
$CH_2CH_2N(CH_3)_2$	»	»	»	$6,0 \cdot 10^{-7}$	2
$CH_2CH=CH_2$	»	»	»	$2,0 \cdot 10^{-6}$	1
$C_2H_4N(CH_3)_2$	»	»	»	$8,6 \cdot 10^{-8}$	0
$CH_2CH_2NC_4H_8O$	»	»	»	$1,2 \cdot 10^{-5}$	0
CH_3	»	»	циклогексил	$1,0 \cdot 10^{-8}$	5
C_2H_5	»	»	то же	$1,0 \cdot 10^{-8}$	3
C_2H_5	»	»	пропил	$2 \cdot 10^{-8}$	1—2
H	OH	»	»	$1,0 \cdot 10^{-7}$	0
C_2H_5	H	»	фенил	$2,5 \cdot 10^{-7}$	0
$CH_3(C_2H_5)$	OH	»	»	$3,0 \cdot 10^{-9}$	0
CH_3	OH	»	циклопеитил	$3,0 \cdot 10^{-9}$	5
»	»	»	тиеиил	$1,0 \cdot 10^{-9}$	3
»	»	o-cl-феиил	o-cl-феиил	$5,0 \cdot 10^{-7}$	1
»	»	m-cl-феиил	m-cl-феиил	$1,0 \cdot 10^{-7}$	0
»	»	m-CH_3-феиил	m-CH_3-феиил	$5,0 \cdot 10^{-7}$	0
»	»	фенил	пропил	$2,0 \cdot 10^{-8}$	1
»	»	»	1-OH-циклогексил	$2,5 \cdot 10^{-8}$	3
»	H	»	1-OH-циклопеитил	$2 \cdot 10^{-9}$	3
»	»	»	1-OH-циклогексил	$2 \cdot 10^{-9}$	3

Продолжение таблицы 9

R_1	R_2	R_3	R_4	Холинолитическая активность на изолированной кишке ($ЕД_{50}$)	Психотомиметическая активность на людях в баллах (по пятибалльной системе)
CH_3	CH_3	фенил	фенил	$1 \cdot 10^{-7}$	0
»	OH	»	флюоренил	$1 \cdot 10^{-8}$	3
»	H	»	»	$1 \cdot 10^{-6}$	2
»	CH_3COO		»	$2{,}5 \cdot 10^{-8}$	2
»	CH_3		»	$5 \cdot 10^{-8}$	1
»	Cl		»	$3 \cdot 10^{-8}$	1
»	OH	»	циклопропил	$4 \cdot 10^{-9}$	4
»	»	»	циклобутил	$3 \cdot 10^{-9}$	4

Оптимальным для R_4 является использование фенильной, тиенильной, циклоалкильной или 1-гидроксиалкильной группировок. Замещение фенильного кольца в дифенилгликолатах на хлор, метил, метокси- и 3,4-диоксиметилгруппы полностью устраняет как психотомиметическую, так и холинолитическую активность.

Gabel, Abood (1965) рассмотрели значение молекулярной конфигурации для психотомиметической и антихолинергической активности 7 гликолевых эфиров гетероциклических аминоспиртов. В порядке убывающей психоактивности соединения располагались следующим образом:

R-бензилат

Gabel, Abood считают, что наиболее активными являются вещества с неподеленной парой электронов у азота спиртовой

части молекулы, который, по-видимому, для достижения фармакологического эффекта должен соединяться с каким-либо электрофильным участком соответствующей рецепторной поверхности. Из обследованных веществ высокой психотомиметической активностью обладали производные 3-хинуклидина. Связи между изменением структуры и периферическими холинолитическими свойствами соединений установлено не было.

В обзоре Abood, Biel (1962) рассмотрены отношения структуры-активности не только в ряду пиперидилгликолатов, но и других эфиров гликолевой кислоты. Общее заключение сводится к тому, что полная корреляция между антихолинергическими и психотомиметическими свойствами соединений отсутствует, поскольку выявлены такие изменения химической структуры эфиров, которые приводят к разнонаправленным изменениям этих показателей. Оценивая правомерность такого вывода, нельзя не иметь в виду, что он основывается на данных, полученных при использовании теста, позволяющего судить лишь о периферической холинолитической активности только в опытах in vitro.

Оценку холинолитической активности в опытах in vivo на мышах и собаках провел в недавнее время Cohen (1967). Исследовались дитран, диэтиламинопропил-фенил-изопропилгликолат (Bayer-1433), диэтиламиноэтилциклопентил-2 — тиенил-гликолат (Win-2299) и амизил; их активность сравнивалась с атропином, гиосциамином и скополамином. При этом показателем периферической активности служил мидриаз, а о центральных холинолитических свойствах судили по выраженности антагонизма к эффекту оксотреморина (табл. 10).

Таблица 10

Сравнительная характеристика активности некоторых холинолитических препаратов

(по Cohen)

Препарат	Показатели			
	мидриаз у мышей ($ЕД_{50}$ в *мг/кг*)	антагонизм к оксотреморину у мышей ($ЕД_{50}$ в *мг/кг*)	мидриаз у собак ($ЕД_{50}$ в *мг/кг*)	подавление условной реакции избегания у собак ($ЕД_{50}$ в *мг/кг*)
Атропин	0,33	6,6	0,03	1,0
Гиосциамин	0,16	11,8	0,6	0,32
Скополамин	0,07	3,9	0,06	0,32
Дитран	0,62	3,9	1,0	1,8
Bayer-1433	1,1	10,0	1,8	5,6
Win-2299	1,0	5,9	1,8	3,2
Амизил	6,0	3,5	> 3,2	1,8

Сопоставление данных, приведенных в табл. 9, показывает, что даже между дозами препаратов, вызывающими мидриаз у мышей и собак, имеется неполная корреляция. Так, атропин оказывает эффект у собак в дозах, меньших на порядок по отношению к дозам, приводящим к такому же результату у мышей. В то же время к дитрану, Bayer-1433 и Win-2299 собаки оказались менее чувствительными.

Особенно важно отметить отсутствие пропорциональности между уровнем периферической и центральной холинолитической активности препаратов при исследовании на одном и том же виде животных, несмотря на то, что имеются предположения о сходстве в структуре М-холинорецептора в центре и на периферии (Herz с сотр., 1967). Достаточно указать, что амизил, обладающий наиболее выраженной активностью в отношении развития мидриаза у мышей, оказался самым сильным антагонистом оксотреморина. Наконец, опыты Cohen показывают отсутствие корреляции между центральной холинолитической активностью, выявленной на мышах, и влиянием препаратов на условную поведенческую реакцию собак. Гиосциамин и скополамин, проявившие совершенно различную центральную холинолитическую активность в опытах на мышах, оказали совершенно однотипное действие на условную реакцию избегания у собак.

Если вернуться к данным, характеризующим фармакологические свойства амизила, дитрана, ФМЭГ и ФИПЭГ по многим показателям, станет очевидным вывод о том, что при оценке действия препаратов на центральные холинорецепторы необходимо учитывать конкретный метод определения холинолитической активности.

Так, по антиареколиновому действию в опытах на мышах ФМЭГ и ФИПЭГ были в 3 раза более активными, чем амизил и дитран, по антидотному действию на кошках, отравленных армином, это различие в активности равнялось 4—5, а по влиянию на ЭЭГ кошек ФМЭГ и ФИПЭГ превосходили амизил и дитран в 10 раз. Отсутствие совпадающих результатов при оценке холинолитической активности веществ различными методами затрудняет сопоставление холинолитических свойств с другими эффектами изучаемых соединений, в частности с влиянием их на высшую нервную деятельность животных. По влиянию на высшую нервную деятельность собак ФИПЭГ в два раза активнее ФМЭГ. Срыв условнорефлекторной деятельности наблюдался при введении ФИПЭГ в дозе 0,02 *мг/кг*, а ФМЭГ — в дозе 0,04. Амизил и дитран вызывали срыв условнорефлекторной деятельности у собак в дозе, равной 0,2 *мг/кг* (Г. И. Мильштейн, 1968), т. е. по этому тесту ФИПЭГ в 10 раз, а ФМЭГ в 5 раз активнее амизила и дитрана. Следовательно, более активные холинолитики обладают более выраженными дислептическими свойствами. Если же сопоставить дислептические свойства сравниваемых соединений с периферической М-холинолитической активностью, то прямой корреляции между этими свойствами не выявляется. Равным образом нельзя установить прямой связи между дислептическими свойствами и холинолитической активностью, оцениваемой по антиареколиновому действию и антидотному эффекту.

При сравнении показателей центральной М-холинолитической активности соединений, полученных в электроэнцефалографических исследованиях и при изучении условных рефлексов, выявляется не только качественная, но и четкая количественная корреляция. Более того, для ФИПЭГ, амизила и дитрана имеет место практически совпадение действующих доз по обоим тестам. Другими словами, развитие медленной высоковольтной активности происходит под влиянием препаратов в тех же дозах, которые приводят к срыву поведенческих навыков.

К аналогичному выводу пришел Rougeul (1966), который, изучая действие дитрана на ЭЭГ и условнорефлекторную деятельность, обнаружил развитие медленной высоковольтной активности и торможение выработанных интегрированных двигательных актов при введении равных доз. Сходные результаты были получены Longo (1966), исследовавшим действие ряда холинолитиков, включая бенактизин (амизил) на ЭЭГ и выработанные поведенческие навыки различных животных.

Таким образом, оценивая холинолитическую активность соединений, обладающих дислептическими свойствами, следует иметь в виду, что выявление корреляции между указанными эффектами зависит от целого ряда факторов, среди которых немаловажное значение имеют методы оценки холинолитической активности. Поскольку наиболее достоверным показателем центральной холинолитической активности препаратов является их влияние на ЭЭГ (П. П. Денисенко, 1965; White, 1966; Brimblecombe, Greem, 1968), то следует признать наличие прямой связи между психотомиметическими и центральными М-холинолитическими свойствами. Более того, высокая холинолитическая активность психотомиметиков этой группы так же, как возможность купирования их эффектов препаратами, относящимися к ингибиторам холинэстеразы, показывает, что холинолитический механизм является центральным в развитии психотомиметического эффекта. Прямая зависимость между выраженностью нарушений высшей нервной деятельности и центральной М-холинолитической активностью психотомиметиков выявлена также А. Т. Селивановой (1958, 1962, 1964).

Система ацетилхолин-холинэстераза играет существенную роль в механизмах обучения (McGaugh, Petrinovich, 1965). Поскольку все исследованные психотомиметики данной группы препятствовали обучению животных (см. стр. 31), это обстоятельство также можно рассматривать как подтверждение холинолитической природы их действия.

Вмешательство центральных холинолитиков и психотомиметиков в холинергические процессы не ограничивается, очевидно, блокадой рецепторов. В последние годы появились сообщения о том, что эти препараты оказывают влияние и на уровень ацетилхолина в структурах головного мозга, хотя характер такого влияния нельзя признать точно установленным. Например, Fink (1963), Fink, Urban (1966) обнаружили у крыс, подвергшихся воздействию амизила, снижение ацетилхолиноподобной активности в базальных ганглиях, образованиях среднего мозга и особенно в коре больших полушарий. При этом не было найдено каких-либо изменений в активности холинэстеразы. Аналогичный эффект, по данным Pazzali, Pepeu (1965), оказывает скополамин. Причем эти авторы так же, как Votava (1966), устанавливают связь между снижением уровня ацетилхолина в мозгу и поведенческими изменениями. В то же время Polak, Meeuws (1966), работавшие в иных методических условиях (срезы коры мозга крыс), обнаружили значительное увеличение содержания ацетилхолина под влиянием холинолитика.

Заслуживают специального внимания опыты Celesia, Jasper (1966), в которых перфузировался участок коры мозга кошек и определялась скорость выделения ацетилхолина в условиях различного функционального состояния нервных элементов. Было обнаружено, что внутривенное введение холинолитика (атропин в дозе 1 *мг/кг*) на фоне действия простигмина или раздражения сетевидной формации среднего мозга приводило к повышению количества ацетилхолина в перфузате. Авторы пришли к заключению, что атропин, помимо избирательной блокады холинорецепторов, блокирует и механизмы связывания ацетилхолина на постсинаптической мембране, что приводит к повышенному выделению свободного медиатора в экстрацеллюлярное пространство. Pepeu, Bartolini (1967), используя сходную методику, показали, что бенактизин в дозе 5 *мг/кг* стимулировал освобождение ацетилхолина в мозгу кошек.

Приведенные данные о влиянии холинолитиков на уровень ацетилхолина в мозгу могут иметь несомненное значение в понимании механизмов дислептических эффектов психотомиметиков-холинолитиков, особенно учитывая существующие представления о роли ацетилхолина в осуществлении процессов обучения и памяти (McGaugh с сотр., 1965).

Метаболические нарушения, сопутствующие развитию экспериментального психоза, очевидно, не ограничиваются холинергической системой. Наличие тесной взаимосвязи этой системы с адренергическими системами как в процессе самой медиации (Burn, Rand, 1965; Ferry, 1966), так и при осуществлении компенсаторных реакций на воздействие фармакологического агента (Е. Л. Щелкунов, 1967) заставляет прежде всего обратиться к изучению возможного влияния психотомиметиков на уровень катехоламинов в структурах головного мозга. К сожалению, в литературе отсутствуют данные о влиянии препаратов в психотомиметических дозах на обмен пирокатехиновых аминов (ПКА) мозга. Имеются лишь сведения, что амизил может приводить к торможению моноаминооксидазы головного мозга (Kuhn с сотр., 1963; Voitechovsky с сотр., 1966). По данным Ostfeld с сотр. (1958), введение здоровым людям N-этил-3-пиперидилбензилата в дозе 10—15 *мг* приводило к возрастанию уровня церулоплазмина в крови, который, очевидно, участвует в инактивации как серотонина, так и адреналина (Nakajima, Theuilier, 1958; Kety, 1959).

Все сказанное свидетельствует о том, что исследованные психотомиметики приводят к определенным, но не однозначным изменениям в обмене ПКА головного мозга; окончательная оценка этих метаболических сдвигов требует дальнейших исследований.

Выяснению роли адренергических механизмов в развитии дислептических эффектов холинолитиков (главным образом амизила) посвящены исследования С. С. Крылова и Е. А. Снегирева (1962, 1965) и Е. А. Снегирева (1963, 1964). Ими было установлено, что при введении крысам амизил приводит к развитию двигательного возбуждения, сходного по характеру с тем, которое возникает под влиянием фенамина. Кроме того, С. С. Крыловым и Е. А. Снегиревым было обнаружено, что препараты, обладающие адреноблокирующими свойствами, способны устранять у крыс двигательное возбуждение, вызванное амизилом, тогда как ингибиторы холинэстеразы были малоактивны. На основании этих двух основных фактов был сделан вывод о том, что амизил и некоторые другие эфиры гликолевой кислоты оказывают прямое действие на адренергические механизмы головного мозга.

Анализ аргументации, приведенной в упомянутых работах С. С. Крылова и Е. А. Снегирева, не позволяет полностью согласиться с такими выводами. Прежде всего центральные холинолитики — эфиры гликолевой кислоты — вызывают четко выраженное возбуждение только у одного вида животных (крысы). Так, например, из работ С. С. Крылова с сотр. (1965), а также Е. А. Снегирева и А. Ф. Сысоевой (1968)

следует, что эти препараты угнетают двигательную активность обезьян (макаки резусы и павианы гамадрилы). Как известно, у людей холинолитики — эфиры гликолевой кислоты — также вызывают снижение двигательной активности (Longo, de Carolis 1968). Эзерин в опытах на обезьянах проявляет антагонистическое действие в отношении эффекта холинолитиков. Более того, определенное ослабление действия холинолитиков выявлено и при использовании фенамина. Ранее антагонизм между действием центральных холинолитиков и фенамина был показан исследованиями М. Н. Линючева и Н. Я. Лукомской (1960), М. Н. Линючева, Н. Я. Лукомской, М. Я. Михельсона (1960, 1961), М. Д. Машковского и М. В. Рубцова (1965).

Необходимо указать еще на два положения, которые выдвигаются в работах С. С. Крылова и сотр. Первое заключается в том, что аналогия действия холинолитиков и фенамина проводится главным образом на основании появления в том и другом случае двигательного возбуждения. Второе обстоятельство связано с тем, что среди препаратов, отнесенных к адреноблокаторам, наиболее эффективным оказался аминазин, который, как известно, может устранять двигательное возбуждение различного происхождения. Таким образом, следует признать, что данная гипотеза нуждается в дальнейшем экспериментальном изучении.

Опубликованные к настоящему моменту факты не позволяют признать ведущей роли первичного нарушения адренергических механизмов в патогенезе дислептических эффектов центральных холинолитиков.

Излагая существующие взгляды о механизмах действия психотомиметиков — аминоэфиров гликолевой кислоты и, в частности, пиперидилгликолатов, следует остановиться на гипотезе Abood с сотр. (1963, 1966), предполагающей, что гликолаты оказывают прямое влияние на возбудимую мембрану нерва и мышцы. Если портняжную мышцу лягушки погрузить в раствор, не содержащий Ca, происходит деполяризация и мышца сокращается. Одновременно происходит стимуляция гликолиза. Добавление к раствору N-метил-2-пирролидил-метил-циклопентил-фенил-гликолата предупреждает как спонтанное сокращение, так и усиление гликолиза. С точки зрения Abood с сотр., эти результаты являются следствием воздействия гликолата на возбудимую мембрану, сходного с эффектом Ca^{++}.

Предполагается, что первоначальное действие свободного от Ca раствора направлено на фосфофруктокиназу, катализирующую реакцию: фруктозо-6-фосфат + АТФ = фруктозо-1,6-дифосфат. Тонкий механизм влияния Ca^{++} и агентов, аналогично влияющих на гликолиз в мышце, не выяснен, но очевидно, что вторичная деполяризация и сокращение мышцы наступают в результате истощения Ca^{++}. Отсюда делается заключение, что гликолаты могут воздействовать на те возбудимые ткани, которые чувствительны к недостатку Ca^{++}.

Используя капиллярный микроэлектрод, Abood и сотр. определили мембранный потенциал портняжной мышцы, помещенной в обычный рингеровский раствор и в раствор без Ca. Было обнаружено, что при переносе мышцы из рингеровского раствора в раствор, не содержавший Ca, происходит быстрое падение потенциала покоя и сокращение мышцы. И то, и другое можно предотвратить добавлением гликолата, который в этом отношении заменяет Ca.

Определенное сходство между Ca и гликолатами было усмотрено также в модельных опытах на пленках, состоявших из различных липидов и протеолипидных комплексов. Основываясь на данных рентгеноструктурного анализа и электронной микроскопии, Abood с сотр. представили модель возбудимой мембраны в виде двойного параллельного слоя липидов с протеиновой прокладкой между ними. Липоидофильные гидрокарбоновые радикалы располагаются близко друг к другу плотным слоем. Гидрофильные полярные радикалы липидов направлены в противоположном направлении и имеют близкое отношение к гидрофильной фазе, содержащей протеины, полисахариды и другие гидрофильные вещества. Несмотря на длину углеводородных цепей жирных кислот и ограниченные возможности перемещения, существует, по-видимому, значительная свобода движения в более длинных осях молекул. Взаимодействие Ca^{++} с пленкой не только уменьшает гидрофильность полярных радикалов, но благодаря сочетанию с прилегающими кислотными группами ограничивает также свободу вращения. Кроме того, соединяясь с двумя анионными центрами соседних молекул липида, Ca как бы увеличивает их молекулярный вес и уменьшает отталкивание соседних молекул. При этом создаются условия для проявления сил Ван-дер-Ваальса. Молекула гликолата обладает катионной аминогруппой, которая может притягиваться к анионной группе молекулы фосфолипида, в то время как липоидофильная группа, например фенила и циклопентила, закрепляется между двумя соседними углеводными цепями липидов. Ван-дер-ваальсовы силы, возникающие при этом, способствуют притягиванию друг к другу соседних липидных молекул. Конечный результат таков, что молекулярная конфигурация и физические свойства поверхностной пленки в присутствии Ca и гликолата в определенных условиях могут быть почти сходными. Такого рода соотношения, по мнению Abood с сотр., могут иметь место и на клеточных мембранах. Кроме того, используя меченый N-метил-2-пир-

ролидил-метил-циклопентил-фенил-гликолат, который был введен крысе внутрибрюшинно в дозе 1 *мг/кг*, Abood с сотр. обнаружили, что наибольшая радиоактивность определялась в клеточных фракциях, содержащих большие митохондрии. Было высказано предположение, что такая локализация препарата объясняется тем, что он вступает в связь с кислыми фосфолипидами.

Оценивая результаты исследований взаимодействия гликолатов с возбудимой мембраной, а также концепцию Abood в целом, можно высказать сомнение в правомерности сведения психотомиметического эффекта гликолатов к «мембранному» механизму. Прежде всего обращает на себя внимание то обстоятельство, что гликолаты проявляли действие, сходное с Са только при использовании высоких концентраций. Кроме того, объекты исследования (портняжная мышца, модельные пленки) достаточно далеки от тех нейронных структур, которые ответственны за осуществление процессов, лежащих в основе психической деятельности животных и человека. Тем не менее, нельзя исключить, что «мембранный» механизм имеет определенное значение. В частности, таким путем гликолаты могут создавать определенный фон пониженной или повышенной готовности нейронов к физиологической активности, т. е. другими словами, оказывать определенное влияние на адаптационные механизмы медиации импульса.

В заключение следует признать, что создание законченной теории, объясняющей механизмы психотомиметической активности центральных холинолитиков, в частности гликолатов, является делом будущего. Известные сейчас факты позволяют сделать вывод, что ведущим звеном в системе нарушений, возникающих в организме, подвергшемся воздействию психотомиметиков данного типа, является избирательная блокада М-холинорецепторов в структурах центральной нервной системы.

ПСИХОТОМИМЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ЛИЗЕРГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Фармакологические свойства

Первые данные о свойствах диэтиламида лизергиновой кислоты (ДЛК) были получены, как сообщают Stoll (1947) и Hofmann (1964), в 1938—1939 гг. химико-фармацевтической лабораторией фирмы Sandoz. Было обнаружено, что подобно другим алкалоидам спорыньи препарат вызывал сокращение матки кролика. Подробные исследования, проведенные Rothlin (1956, 1957), показали, что ДЛК обладает до-

статочно многосторонним периферическим и центральным действием. К числу периферических эффектов относится способность ДЛК повышать сократимость мышц матки подобно эргоновину и вызывать сокращение гладкой мускулатуры сосудистой стенки.

Интересно отметить, что ДЛК оказывал влияние на сосуды только в больших дозах и только в опытах на изолированных органах или на спинальных животных. При наличии интактной иннервации превалировало центральное действие, приводившее к снижению вазомоторного тонуса. По данным Ginzel (1957), препарат в дозе 0,1—0,2 *мг* в опытах на кошках блокировал вазопрессорную реакцию, вызванную раздражением афферентного нерва, асфиксией или возбуждением хеморецепторов каротидного синуса. ДЛК не проявил специфических адренолитических свойств, характерных для алкалоидов спорыньи, но оказался выраженным антагонистом по отношению к периферическим эффектам серотонина (взаимоотношение ДЛК и серотонина будет рассмотрено более подробно при обсуждении механизма действия этого психотомиметика).

Центральное действие ДЛК, как было показано Rothlin, Cerletti (1956), проявляется в развитии мидриаза, который наблюдается у многих видов животных и может быть заторможен симпатиколитическими средствами, в развитии гипергликемии, наиболее четко выраженной у кроликов, в повышенной симпатической активности, которая проявляется, в частности, пилоэрекцией, повышением температуры, наиболее часто отмеченным у кроликов, но наблюдавшимся также у кошек и собак. Центры сердечной регуляции оказались высокочувствительными к ДЛК. Препарат в дозах 0,05—0,1 *мг/кг* у наркотизированных кошек вызывает брадикардию и гипотонию центрального происхождения. У животных с перерезанным на уровне C_1 спинным мозгом этот эффект отсутствует.

Суммарное представление о фармакологических свойствах ДЛК дает схема, предложенная Hofmann (1964). Некоторые стороны действия ДЛК, имеющие отношение к механизмам психотомиметического действия, будут обсуждены позже.

Центральное действие ДЛК: Стимулирование центральных синаптических структур (мидриаз, повышение температуры, пилоэрекция, гипергликемия, тахикардия);

стимулирование синапсов сетевидной формации среднего мозга (повышение чувствительности к сенсорным раздражителям. ЭЭГ-активация);

стимулирование моносинаптических рефлексов

Нейро-гуморальиое действие ДЛК:

антагонизм к эффектам серотонина.



Периферическое действие ДЛК:

влияние на гладкую мускулатуру, сокращение матки, небольшое сужение сосудов.

При использовании меченого препарата (C^{14}-ДЛК) удалось изучить распределение ДЛК и скорость его выведения. Stoll с сотр. (1955) в опытах на мышах установили, что уже через несколько минут после внутривенного введения препарат не обнаруживался в крови. В большинстве органов максимальная концентрация препарата была обнаружена через 10—15 *мин.*

В последующие часы содержание ДЛК во всех органах постепенно снижалось, за исключением тонкого кишечника, где через 2 *ч* накапливалось около 50% всей введенной дозы.

По данным Boyd и Boyd с сотр. (1955—1959), через 3 *ч* после внутрибрюшинного введения крысе C^{14}-ДЛК в дозе 1 *мг/кг* (активность 5,4 *мкюри/мг*) 70,2% препарата оказалось в содержимом кишечника, 2,31% — в печени, 0,08% — в селезенке, 0,02% — в мозгу, 0,03% — в сердце, 0,12% — в легких, 0,09% — в жировой ткани, 10,2% — в стенках кишечника, 7,55% — в скелете. В крови препарат обнаружен не был. Чрезвычайно быстрое удаление меченого ДЛК из мозга наблюдали также Halev, Rutschmann (1957) и Jelleff, Carr (1959). Lanz, Cerletti, Rothlin (1955) утверждают, что элиминация ДЛК из мозга происходит вне зависимости от количества оставшегося в крови препарата.

Распределение ДЛК у разных видов животных детально изучали Axelrod с сотр. (1959, 1957), показавшие, что через 90 *мин* после внутривенного введения кошке ДЛК в дозе 1 *мк/кг* обнаруживаются следующие количества препарата (в *мг/кг*): в плазме — 1,75; в спинномозговой жидкости — 0,36; в мозгу — 0,52; в печени — 0,67; в почках — 0,20; в сердце — 0,30; в легких — 0,87; в селезенке — 0,38; в кишечнике — 0,39; в желчи — 1,85. Авторы указывают на возможную реабсорбцию препарата из кишечника.

Сопоставление показателей, характеризующих содержание препарата в мозгу и спинномозговой жидкости, свидетельствует о способности ДЛК проникать через гемато-энцефалический барьер. Этот вывод был подтвержден также специальными опытами на обезьянах, у которых исследовалась динамика исчезновения ДЛК из плазмы и спинномозговой жидкости.

В последнее время Snyder, Reivich (1966) опубликовали материалы, характеризующие региональное распределение ДЛК в мозгу обезьян. В табл. 11 приведены полученные ими данные, причем уровень препарата в сером веществе лобной доли коры мозга во всех случаях принят за единицу.

Таблица 11

Распределение ДЛК в различных областях мозга обезьяни

(по Snyder, Reivich)

Области мозга	Доза ДЛК (*мг/кг*)		
	2	1	0,5
Поверхностные структуры мозга			
Серое вещество лобной доли	1	1	1
Белое » » »	1,6	1,78	1,24
Серое » височной доли	1,33	—	0,84
Серое вещество теменной доли	0,8	1,22	1,12
Мозолистое тело	1,2	0,56	1,18
Зрительные зоны коры мозга	0,63	1,28	1,42
Экстрапирамидная система			
Хвостатое ядро	1,22	1,39	1,98
Подушка	1,47	1,39	1,4
Бледный шар	2,27	1,61	1,84
Чериая субстанция	1,73	1,44	—
Зрительные и слуховые рефлекторные зоны			
Хиазма	4,72	6,66	5
Наружное коленчатое тело	3,16	2,39	3,8
Внутреннее » »	—	2,61	4,3
Верхнне бугры	3,17	2,66	3,42
Ннжнне »	1,86	2,39	2,8
Гипоталамус			
Передннй	2,19	3,06	2,44
Заднний	3,51	2,83	3,7
Лимбическая система			
Мнндалевндное тело	1,79	2,28	3,4
Гиппокамп	2,22	1,89	2,8
Перегородка	2,11	—	2,44
Мозжечок			
Кора	0,66	0,83	0,94
Зубчатое ядро	0,77	—	—
Ствол мозга			
Средний мозг	0,59	1,44	1,5
Мост	0,73	1,44	1
Продолговатый мозг	0,91	1,28	0,94
Таламус			
Передннй	1,59	2,78	2,2
Задний	1,3	0,5	1,38
Гипофиз			
Передннй	6	11,1	14,45
Заднний	3,4	6,66	6.7
Эпифиз	7	5,55	8

Препарат вводился внутривенно. Содержание ДЛК определялось через 20 *мин* спектрофлюорометрическим методом с чувствительностью 0,001 γ/*мл*.

Материалы, полученные Snyder и Reivich, указывают на наибольшую концентрацию ДЛК в гипофизе и эпифизе. Значительные количества препарата оказались также в структурах мозга, входящих в систему зрительных и слуховых рефлекторных зон. Нельзя исключить, что неравномерное распределение ДЛК в мозгу имеет прямое отношение к тем аффективным нарушениям, которые возникают под влиянием этого препарата.

Исследования, проведенные с помощью C^{14}-ДЛК, показывают, что выведение препарата из организма происходит достаточно быстро, чем, очевидно, и объясняется полное отсутствие кумуляции. Препарат выводится в форме 2-окси-ДЛК (Schwarts, 1967).

Cerletti (1955), Forrer, Goldner (1959), Hofmann (1964) и др. приводят данные, свидетельствующие о незначительном общетоксическом действии препарата. Так, $ЛД_{50}$ при внутривенном введении составляет для мышей 45—60 *мг/кг*, для крыс — 15—16 *мг/кг*, для кроликов — 0,3 *мг/кг*. В то же время, по наблюдению West с сотр. (1962), слон погиб после внутримышечной инъекции ДЛК в дозе 0,1 *мг/кг*. Необходимо подчеркнуть, что все работы по определению токсичности проводятся на здоровых животных. Между тем, Н. И. Лагутина и сотр. наблюдали гибель обезьяны, находившейся в состоянии невроза, после введения обычной для этого вида животных дозы ДЛК (0,02 *мг/кг*).

Влияние на поведение животных

В литературе представлены сведения, характеризующие влияние ДЛК на спонтанное и выработанное поведение животных ряда видов. Abramson с сотр. (1954—1962) предприняли несколько попыток изучения ДЛК в опытах на рыбах, поведение которых характеризуется рядом специфических особенностей. Указанные авторы выявили несомненное влияние ДЛК на двигательную активность сиамских бойцов и карпов, однако Müller (1959), использовавший аналогичную методику, обнаружил, что препараты, оказывавшие в клинических условиях различный эффект, вызывали однотипное изменение поведения рыб, в связи с чем последние, по его мнению, не могут служить моделью для испытания фармакологических средств.

Наиболее широко изучено влияние ДЛК на состояние и поведение мышей и крыс. Woolley (1955), Neuhold, Taeschler, Cerletti (1957), Smythies (1959) показали, что ДЛК оказывает влияние на поведение мышей и, в частности, на выработанные условнорефлекторные реакции, однако действие препарата у этого вида животных проявлялось только при использовании больших доз (0,3—2,0 *мг/кг*). Характер изменений физической выносливости мышей под воздействием разных доз ДЛК исследовали Wilber, Burke (1963).

Winter, Flataker (1956) описали у крыс симптомы интоксикации, наступающей после внутрибрюшинного введения ДЛК в дозах 0,25—1 *мг/кг*. Характерный признак действия ДЛК, развивавшийся чрезвычайно быстро (через 1—2 *мин* после введения), заключался в появлении выраженной гиперактивности. Через 2—3 *мин* она на короткое время прекращалась, но животное продолжало беспорядочно трясти головой. В некоторых случаях тремор бывал резко выражен и захватывал все тело. Через 3—5 *мин* наступала флексия всех конечностей, так что крыса касалась брюхом пола клетки и таким образом переползала. Спустя 5—10 *мин* гиперактивность снижалась и животные становились необычно спокойными, не стремились покинуть клетку, даже если была открыта дверь. Через 15 *мин* наступала профузная саливация.

Если ДЛК вводили крысам, предварительно обученным взбираться на канат для того, чтобы избежать удара электрического тока, удавалось обнаружить заметное снижение чувствительности к току. Животные могли находиться на металлической решетке, находящейся под током, в течение нескольких и даже многих секунд, прежде чем прыгнуть на канат. Метод лазания по канату становился иным. Нормальная крыса начинает движение двумя передними лапами, затем двумя задними. Отравленное животное медленно выдвигало одну лапу, переползало на короткое расстояние, затем оставалось без движения. Часто крысы после введения ДЛК кружились вокруг каната вместо того, чтобы взобраться на него.

Cook, Weidley (1957) показали, что подкожное введение крысам ДЛК в дозе 1,5 *мг/кг* резко блокировало условный компонент поведенческих реакций. ДЛК в дозе 5 *мг/кг* на 100% тормозил условный ответ. Блокирование безусловной реакции наблюдалось лишь при использовании больших доз препарата. Влияние ДЛК на обученное поведение крыс было установлено также Mahler, Humoller (1959), Gessner, Page (1962), Ray, Marrazzi (1961).

Taeschler, Weidmann, Cerletti (1960) выявили определенную связь между дозой препарата и характером его действия.

По их данным, ДЛК в малых дозах (0,05—0,2 *мг/кг*) оказывал стимулирующий эффект — укорачивал время условной реакции избегания; в средних дозах (0,5—1 *мг/кг*) не проявлял действия, а в большой дозе (2 *мг/кг*) значительно

удлинял время осуществления реакции, вызывая одновременно состояние общего возбуждения.

Изменения спонтанного поведения и двигательной активности возникают обычно при использовании ДЛК в дозах, значительно больших, чем дозы, которые приводят к нарушению выработанных поведенческих реакций (Thuillier с сотр., 1964; Uyeno, 1966; Appel с сотр., 1967).

Г. И. Мильштейн и К. А. Ларичева (1963) изучали действие ДЛК на поведение мышей с помощью метода Махта (табл. 12).

Таблица 12

Влияние ДЛК на компоненты двигательного навыка, выработанного у мышей

Доза (*мг/кг*)	Количество животных				
	всего	срыв условной реакции на звонок	удлинение времени подъема по канату	срыв безусловной реакции на ток	срыв безусловной реакции на пищевое подкрепление
1	10	2	7	0	0
2	10	3	7	0	1
3	10	6	8	0	1
4	10	10	8	2	1

Влияние ДЛК сказывается в первую очередь на условном компоненте реакции. Обращает на себя внимание определенная связь между дозой препарата и вызванным им эффектом. С увеличением дозы ДЛК количество животных, у которых наблюдался срыв условной реакции, выработанной путем сочетания звукового сигнала с подкреплением током, прогрессивно возрастало. Удлинение времени подъема по канату, т. е. изменение условного компонента реакции, выработанного на пищевое подкрепление, определялось у подавляющего большинства мышей при всех испытанных дозах. Срыв безусловных компонентов, т. е. отсутствие реакции на ток и отказ от пищи, наблюдался у небольшого числа мышей.

Изучение влияний ДЛК на поведение крыс было проведено Г. И. Мильштейном и К. А. Ларичевой по методике Naess и Rasmussen (табл. 13).

Поведение интактных крыс в новой ситуации (поилка под током) характеризовалось достаточно быстрой и правильной реакцией. Как правило, большинство животных после 1—2 ударов током не пыталось больше утолить жажду. Введение ДЛК приводило к заметным изменениям поведения животных, причем так же, как и в опытах на мышах, удалось установить определенную связь между дозой ДЛК и вызываемым эффектом. ДЛК в дозах 1—2 *мг/кг* оказывал однотипное дей-

Таблица 13

Влияние ДЛК на поведение крыс

Доза (*мг/кг*)	Количество животных						
			с измененной реакцией				
	всего	с нормальной реакцией	всего	значительное увеличение латентного периода	отсутствие подхода к поилке	многократные подходы к поилке	примечание
Контроль	10	—	—	—	—	—	
1	10	6	4	2	2	—	
2	10	6	4	2	2	—	
3	10	3	7	—	7	—	
4	10	—	10	—	7	3	От 18 до 34 ударов током

ствие, выражавшееся в изменении или полном срыве выработанной реакции у части животных. Увеличение количества ДЛК до 3 *мг/кг* приводило к полному срыву реакции у большинства подопытных крыс. В этом случае животные, находясь в камере, не делали даже попыток утолить жажду из поилки, как это они делали до введения препарата. ДЛК в дозе 4 *мг/кг* нарушал поведение всех крыс, причем у некоторых было отмечено появление необычной стереотипной реакции, заключавшейся в многократных подходах к поилке, несмотря на повторяющиеся удары электрическим током.

Таким образом, если не считать некоторых противоречий в отношении действующих доз, существенное влияние ДЛК на спонтанное и обученное поведение мышей и крыс не вызывает сомнений. В то же время необходимо подчеркнуть, что во всех экспериментальных работах, проводившихся на мышах и крысах, применялись дозы ДЛК, во много раз превосходившие те, которые оказывают психотомиметическое действие на людей.

Характеру влияния ДЛК на поведение собак посвящено небольшое число работ. Abood и сотр. (1952) утверждают, что в этом отношении препарат не эффективен. В то же время Haley с сотр. (1956—1958) обнаружили изменения в поведении собак при введении ДЛК в III желудочек даже в небольших дозах (1,6—2 *γ/кг*), однако эффект ДЛК был весьма кратковременным. По мнению Floru и сотр. (1958), характер реакции собак на ДЛК связан с типологическими особенностями нервной системы, а Н. М. Вавилова и сотр. (1963) установили, что ДЛК в дозах 0,01—0,04 *мг/кг* приводит к появлению вегетативных нарушений, не изменяя условнорефлекторной деятельности собак.

Р. А. Иванова, К. А. Ларичева, Г. И. Мильштейн (1962) изучали влияние ДЛК на собак, используя в качестве тестов, помимо наблюдения за спонтанным поведением животных, побежку по «лабиринту» и условную реакцию избегания. Внутримышечное введение ДЛК в дозе 0,1 *мг/кг* не вызывало заметных клинических изменений у большинства животных. При дозах 0,2 *мг/кг* и выше у всех собак наблюдалась более или менее выраженная симптоматика — беспокойство или, наоборот, вялость, отсутствие или неадекватность реакции на внешние раздражители, периодический беспричинный лай, атаксия, слабость конечностей, особенно задних. Нередко животные надолго застывали в одном положении, уткнувшись мордой в стенку, и скулили. Появлялся страх перед обычными знакомыми предметами. Преодоление (обход) препятствий оказывалось затруднительным. Длительность такого состояния была различной — от одного до нескольких часов.

Срыв поведенческого навыка (табл. 14) происходил при введении доз ДЛК, как правило, не вызывавших видимых клинических изменений (0,1 *мг/кг*).

Уже через 15 *мин* после введения ДЛК у 2 из 6 животных время прохождения «лабиринта» значительно увеличилось (до 55—80 *сек* при норме 5—7 *сек*); у остальных 4 собак произошел полный срыв навыка. Через 30 *мин* выработанная реакция отсутствовала у всех животных. Спонтанное восстановление произошло у 4 собак через сутки, у одной — через 2 суток и у одной только на 5-е сутки.

Определенное влияние ДЛК на поведение собак в лабиринте было отмечено и при дозировке 0,05 *мг/кг*. В этих условиях у одной собаки наблюдался срыв приобретенного навыка через 15 *мин* после введения препарата; восстановление произошло через 24 *ч*. У другой собаки отмечалось кратковременное удлинение времени прохождения по «лабиринту» (до 20 *сек* вместо 5).

Для более детальной оценки влияния препарата не только на конечный суммарный эффект, но и на отдельные компоненты поведенческих актов тогда же было изучено влияние ДЛК в дозе 0,1 *мг/кг* на обученное поведение собак, в основе которого лежат условная и безусловная реакции избегания (табл. 15).

Следует отметить, что различные показатели, характеризующие состояние высшей нервной деятельности, оказались неодинаково чувствительными к ДЛК. Наибольшим изменениям подвергалась условная реакция на свет: через 30 *мин* после введения препарата отмечалось выпадение условного ответа на свет у всех подопытных животных, в течение первых суток наблюдения у части собак произошло восстановление реакции, в то же время латентный период ее был

Таблица 14

Влияние ДЛК на поведение собак в лабиринте

Доза (*мг/кг*)	Число животных	Время прохождения лабиринта (в секундах): до введения препарата	после введения препарата через 15 *мин*	30 *мин*	1 *ч*	2 *ч*	1 сутки	2 суток	3 суток	5 суток
0,01	2	5; 5	5; 5	5; 6	5; 5	5; 5	5; 5			
0,05	4	5; 5; 6; 5	5; 20; —; 6	5; 6; —; 6	6; 40; —; 5	5; 8; —; 5	5; 5; 5; 5			
0,1	6	5; 10; 6; 7 6; 5	80; —; —; 55; —; —	—; —; —; —; —; —	—; —; — —; —; —	5; —; — —; —; —	5; —; — 10; 10; 5	6; —	—	5

Таблица 15

Влияние ДЛК в дозе 0,1 *мг/кг* на компоненты выработанного навыка у собак

Число животных	Число опытов	Время после введения	Звук: реакция	Звук: латентный период (*сек*)	Свет: реакция	Свет: латентный период (*сек*)	Ток, подкрепляющий звук: реакция	Ток, подкрепляющий звук: латентный период (*сек*)	Ток, подкрепляющий свет: реакция	Ток, подкрепляющий свет: латентный период (*сек*)	Дифференцировка: на звук	Дифференцировка: на свет
3	10	Исходное состояние	+	1±0,2	+	1,4±0,2					+	+
		30 *мин*	—		—		+	6,5±1	+	2,5±1	+	+
		60 »	+	2,5±0,4	±	1±0,2	+	1±0,2	+	0,7—0,3	+	+
		2 *ч*	+	1±0,4	±	2,5±0,3			+	1±0,4	+	+
		3 »	+	1,7±0,1	±	3,2±0,4			+	3,5±0,9	+	±
		4 »	+	1,1±0,1	±	2,3±0,1			+	5±1	+	±
		2-й день	+	1,4±0,3	+	1,8±0,05					+	+
		3-й »	+	0,9±0,1	+	1,0±0,1					+	+

увеличен. В других случаях реакция восстанавливалась лишь на следующие сутки. Условная реакция на звук также выпадала во всех опытах вскоре после введения ДЛК, однако восстановление ее происходило значительно быстрее и заканчивалось в течение ближайших двух часов.

Безусловная реакция на ток, наличие которой могло быть определено лишь в случае срыва условных рефлексов, как правило, оставалась сохранной. Лишь в отдельных случаях зарегистрировано отсутствие реакции на ток, подкрепляющий свет, при сохранности реакции на ток той же интенсивности, но следующий за звуковым сигналом. Наиболее устойчивой к действию ДЛК оказалась звуковая дифференцировка, которая не растормозилась ни в одном из опытов. В некоторых случаях через 3—4 *ч* после введения препарата наблюдался срыв дифференцировки на свет. Нарушение двигательного компонента реакции избегания у собак под влиянием ДЛК было обнаружено также С. Н. Чугуновой (1968).

Наибольший интерес представляют немногочисленные данные, характеризующие течение лизергиновой интоксикации у обезьян. Evarts (1956, 1957) наблюдал значительные нарушения поведения низших обезьян при воздействии ДЛК в дозе 1 *мг/кг*. Важно подчеркнуть, что на определенном этапе интоксикации у животных отмечалось ухудшение зрения; это еще раз указывает на необходимость исследования влияния препарата на нервную проводимость в зрительной системе. Osmond (1955) также провел наблюдения, подтверждающие возможность развития у обезьян слепоты под влиянием больших доз ДЛК. Evarts (1959) обнаружил нарушение зрительной функции при внутримышечном введении обезьянам ДЛК в дозах 2—8 *γ/кг*.

Baldwin, Lewis, Frost (1957) изучали влияние ДЛК в средней дозе 80 *γ/кг* на поведение 3 нормальных шимпанзе в возрасте 4—7 лет и 3 животных, перенесших за 3—9 месяцев до опыта билатеральную темпоральную лобэктомию. Через 30 *мин* после перорального введения препарата (с фруктами или шоколадом) у обезьян в контрольных опытах возникала саливация, пилоэрекция, дилатация зрачков. Обезьяна внимательно рассматривала свою лапу, которую она держала в 20 *см* от глаз. Внезапно она вскрикивала, била воздух правой лапой перед собой, затем многократно ударяла по воздуху перед лицом двумя лапами, гримасничала и кричала. По мнению авторов, подобный характер поведения заставляет предполагать наличие зрительных галлюцинаций или, во всяком случае, нарушений восприятия. Обезьяна в течение определенного времени могла находиться в спокойном сидячем положении и при этом прикрывала глаза лапами. Затем неожиданно снова вскрикивала, бежала в сторону и вновь била воздух перед собой двумя лапами. Вслед за этим обезьяна внезапно останавливалась и закрывала глаза лапами. Животное не замечало присутствия наблюдателей и не реагировало на них. Такое состояние продолжалось около двух часов, после чего обезьяна успокаивалась, ложилась на пол в «лягушачьей» позе (абдукция верхних и нижних конечностей) и при попытках встать падала. В этот период наблюдались гипервентиляция, сонливость и атаксия. Через несколько часов восстанавливалось исходное состояние.

У обезьян после лоботомии введение той же дозы ДЛК не вызывало каких-либо нарушений. Тем не менее, сделанный авторами вывод о причинной связи между проявлением действия ДЛК и функцией височных долей недостаточно убедителен (Jacobsen, 1963).

Позднее Baldwin, Lewis, Bach (1959) подвергли изучению реакцию 15 шимпанзе на ДЛК в средней дозе 60 *γ/кг*. У части обезьян предварительно были удалены лобные или височные доли коры мозга. Односторонняя лобная лобэктомия не вызывала каких-либо заметных изменений. После двусторонней лобной лобэктомии наблюдались определенные сдвиги в состоянии и поведении обезьян, однако их реакция на препарат ни по своему характеру, ни по длительности не претерпевала существенных изменений.

Для сравнения реакции на ДЛК здоровой шимпанзе и обезьяны с удаленными височными долями таких животных после введения препарата поместили в одну клетку. Обезьяны играли вместе в течение 30 *мин*. Затем не подвергшаяся операции обезьяна прекратила игру, зрачки у нее расширились, рот был раскрыт, наступили саливация и учащенное дыхание. Во время движений она била воздух перед собой двумя лапами. Обезьяна оставалась дезориентированной в течение двух часов и вернулась к исходному состоянию через 8 *ч*, в то время как у оперированного животного никаких изменений после введения ДЛК не возникло. Авторы пришли к выводу, что интактные лобные доли не являются необходимыми для возникновения характерной реакции на ДЛК. Отсутствие эффекта ДЛК у животных с удаленными височными долями или их латеральными частями позволило Baldwin с сотр. предположить, что именно эти области коры мозга образуют звенья цепи, которая составляет основу данной реакции.

Cole, Glees (1967), изучавшие эффект внутривенного введения ДЛК в дозе 0,1—0,5 *мг/кг* низшим обезьянам различных видов, подчеркнули, что клиническая картина лизергиновой интоксикации у обезьян во многом сходна с симптоматикой лизергинового психоза у человека. К числу общих

признаков указанные авторы отнесли потерю реакции страха, отсутствие контакта с окружающим, ослабление ощущений, дефектные рефлексы, невозможность быстрого осуществления тонко координированных движений.

Влияние малых доз ДЛК на павианов гамадрилов было исследовано Н. И. Лагутиной с сотр. (1962, 1963). Опыты проводились на пяти взрослых обезьянах-самцах 4—7 лет в условиях свободного передвижения в камере. У животных были выработаны двигательные условные рефлексы при разнородных подкреплениях: пищевом, оборонительном и ориентировочно-исследовательском. В ответ на пищевые условные раздражители (слабый и сильный звонки, а у одной обезьяны — еще и красный цвет) животные подходили к горизонтально укрепленному в стене стержню, тянули его и получали из выдвигающейся кормушки пищу. Сигналом оборонительного рефлекса служил метроном. При его действии обезьяна подходила к другому орудию — рычагу — и нажимала на него. При этом выключался ток на площадке, расположенной перед пищедобывательным орудием — стержнем, — и одновременно прекращался звук метронома. Если животное не нажимало на рычаг, то ток не выключался, и при следующем в стереотипе пищевом сигнале обезьяна, подходя к пищедобывательному орудию — стержню, неминуемо получала болевые раздражения.

Ориентировочно-исследовательский условный рефлекс вызывался комплексным раздражителем (ток + свет), в ответ на который обезьяна подбегала к специальному демонстрационному окошку, где выставлялись разнообразные предметы. В результате длительной тренировки рефлексы были укреплены, и в одном опыте можно было наблюдать все три вида реакций. Сигналы подавались с интервалами 1—2 *мин*; их последовательность была закреплена в определенном стереотипе, в состав которого входило 12 пищевых сигналов с тремя дифференцировками к ним, три оборонительных и три ориентировочно-исследовательских.

Кроме того, с двумя другими обезьянами опыты проводились в более простых условиях. У них были выработаны только пищедобывательные двигательные условные рефлексы и дифференцировки к ним на световые и звуковые раздражители.

Внутримышечное введение обезьянам ДЛК в дозе 0,005 *мг/кг* не приводило к заметным нарушениям двигательной активности, однако обнаруживались видимые изменения условнорефлекторной деятельности животных (табл. 16).

Нарушения условнорефлекторной деятельности возникали у обезьян уже через 10—12 *мин* после инъекции препарата. Эти нарушения выражались либо в кратковременном

Таблица 16

Влияние ДЛК в дозе 0,005 *мг/кг* на условнорефлекторную деятельность обезьян

Время после введения препарата (*мин*)	Сигнал	Характеристика сигнала*	Обезьяна № 1: наличие ответа	Обезьяна № 1: латентный период (*сек*)	Обезьяна № 1: величина ответа в условных единицах	Обезьяна № 1: примечание	Обезьяна № 2: наличие ответа	Обезьяна № 2: латентный период (*сек*)	Обезьяна № 2: величина ответа в условных единицах
3	Зв. сильн.	П	+	2	1,7		+	3	3,6
	Зв. слаб.	П	+	6	2,5		+	5	3,3
	Зв. диф.	—	—	—	—		—	—	—
	Ток + свет	Ор	+	—	—		—	—	—
	Зв. сильн.	П	+	10	2,2		—	—	—
10	Зв. слаб.	П	—	—			—	—	—
	Метроном	Об	+	60	—		—	—	—
	Зв. сильн.	П	+	1	—		—	—	—
	Зв. слаб.	П	—	—	—		—	—	—
	Зв. диф.	—	—	—	—		—	—	—
	Ток + свет	Ор	+	—	—		—	—	—
20	Зв. сильн.	П	+	5	2,2	Нажимает сразу на рычаг и стержень	—	—	—
	Зв. слаб.	П	+	10	2,1	То же	—	—	—
	Метроном	Об	—	—	—	—	—	—	
	Ток + свет	Ор	+	—	—	—	—	—	
25	Зв. сильн.	П	+	5	2,1	Нажимает сразу на рычаг и стержень	—	—	
	Зв. слаб.	П	+	7	2,3	То же	—	—	
	Зв. диф.	—	—	—	—	—	—	—	
	Метроном	Об	+	60	—	Сначала нажал на стержень, потом на рычаг	—	—	
30	Зв. сильн.	П	—	—	—		—	—	
	Зв. слаб.	П	+	20	2,2	Нажимает на рычаг и стержень	—	—	
	Зв. сильн.	П	+	5	2,3	—	—	—	

Продолжение табл. 16

Время после введения препарата (*мин*)	Сигнал	Характеристика сигнала*	Обезьяна № 1				Обезьяна № 2		
			наличие ответа	латентный период (*сек*)	величина ответа в условных единицах	примечание	наличие ответа	латентный период (*сек*)	величина ответа в условных единицах
35	Зв. слаб.	П	+	33	2,5	—	—	—	—
	Зв. диф.	—	+	18	2,7	Нажимает на рычаг и стержень	—	—	—
	Метроном	Об	+	47	2	То же	—	—	—
	Зв. сильн.	П	+	13	2,9	» »	—	—	—
	Ток + свет	Ор	+	—	—		—	—	—
	Зв. слаб.	П	+	10	2,8	» »	—	—	—
	Зв. сильн.	П	—	—	—		—	—	—
50	Зв. слаб.	П	+	10	1,2	—	—	—	
	Зв. диф.	—	—	—	—	—	—	—	
	Ток + свет	Ор	+	—	—		—	—	
	Зв. сильн.	П	+	13	1,0	Нажимает на рычаг и стержень	—	—	
70	Зв. диф.	—	—	—	—		—	—	—
	Зв. сильн.	П	+	15	1,1	То же	+	10	0,7
	Зв. слаб.	П	+	5	1,2	» »	+	5	2,6
	Метроном	Об	+	64	—	—	+	60	—
	Зв. сильн.	П	+	4	1,8	—	+	2	2,7
	Зв. слаб.	П	+	13	0,5	—	+	2	1,5

* П — пищевой сигнал. Об — оборонительный. Ор — ориентировочный.

выпадении ответов на отдельные раздражители, либо в полном исчезновении реакции на все сигналы. Восстановление обычной условнорефлекторной деятельности животных наступало через 32—60 *мин* после введения препарата. Период восстановления характеризовался фазой возбуждения — наличием большого числа межсигнальных реакций, генерализованным характером двигательного ответа. Наиболее прочным компонентом стереотипа оказалась ориентировочная реакция, отсутствие которой было зарегистрировано у одной обезьяны. Срывов дифференцировок не было. Безусловный пищевой рефлекс оставался сохраненным (при выдвижении кормушки обезьяны забирали и поедали пищу).

Внутримышечное введение 0,01 *мг/кг* ДЛК приводило к полному срыву условнорефлекторной деятельности в течение 1 *ч* 20 *мин*. Лишь ориентировочная реакция появилась значительно раньше (через 25 *мин*). Восстановление двигательных ответов на все пищевые и оборонительные условные сигналы наступало почти одновременно, причем латентный период условных реакций был удлиненным.

Использование ДЛК в большей дозе (0,02—0,04 *мг/кг*) неизменно приводило к полному угнетению условнорефлекторной деятельности на 1,5—3 *ч*. При указанных дозах препарата наблюдались и отчетливые изменения поведения животных. Двигательная активность обезьян снижалась, походка становилась неуверенной. Состояние характеризовалось настороженностью, доминировали ориентировочные и пассивно-оборонительные рефлексы. У животных появились признаки застойного возбуждения, выражавшиеся в удлиненных реакциях на смотровое окно (за которым находился экспериментатор) и экспериментальные орудия; отмечалось необычно долгое сохранение какой-либо позы. Иногда обезьяны начинали ловить что-то в воздухе, оглядываться, проявляя как бы реакцию испуга, совершали прыжки через всю комнату, убегали. При этих дозах, несмотря на полное выпадение условных рефлексов и существенное изменение общего поведения, восстановление было всегда полным в течение одного дня. Так же, как и при меньших дозах, восстановительный период характеризовался появлением большого числа межсигнальных ответов. Повторное исследование животных на второй и третий день после опыта не обнаруживало какого-либо последействия. По данным Roberts, Bradley (1967), изучавших влияние ДЛК на африканских зеленых обезьян, выполнение отставленного различения ухудшается на несколько дней.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что диэтиламид d-лизергиновой кислоты оказывает выраженное влияние на высшую нервную деятельность обезьян. Начальные изменения условнорефлекторной деятельности обнаруживаются при воздействии ДЛК в дозе 0,005 *мг/кг*. Следовательно, дозы ДЛК, вызывающие психоз у человека и нарушения высшей нервной деятельности у обезьян, весьма близки. ДЛК в пороговых и близких к ним дозах, не приводя к существенному изменению поведения обезьян, вызывает совершенно четкие нарушения условнорефлекторной деятельности, проявляющиеся в кратковременном выпадении условных ответов на отдельные или даже на все раздражители. Бо́льшие дозы неизменно приводят к полному угнетению условнорефлекторной деятельности на срок от одного до нескольких часов. Между дозой препарата и временем его действия имеется

прямая зависимость. Наиболее стойким элементом стереотипа оказалась простая ориентировочная реакция.

На основании полученных материалов Н. И. Лагутина и сотр. пришли к заключению, что из всех лабораторных животных обезьяны, по-видимому, являются наиболее чувствительным и удобным объектом для создания модели экспериментального лизергинового психоза.

Действие на спонтанную и вызванную биоэлектрическую активность мозга

Характер действия ДЛК на биоэлектрические феномены продолжает оставаться предметом дискуссии.

При сравнительном изучении влияния ДЛК на поведение и электрическую активность мозга кошек с хронически вживленными электродами Passouant с сотр. (1956) обнаружили, что поведение животных не менялось при внутримышечном введении препарата в дозах менее 0,1 *мг/кг*. Доза ДЛК 0,2 *мг/кг* вызывала двигательное возбуждение, неустойчивое поведение без заметных изменений координации и чувствительного восприятия. Одновременно были зарегистрированы изменения спонтанной электрической активности, характеризовавшиеся появлением в коре больших полушарий, гипоталамусе, перегородке и маммиллярных телах длительных вспышек высоких медленных синусоидальных волн 3—4 *кол/сек*, подобных тем, которые выявляются в состоянии глубокого сна. Электрическая активность гиппокампа не менялась. Авторы обратили внимание на контраст между ясными изменениями электрической активности коры мозга и незначительными вегетативными и двигательными проявлениями лизергиновой интоксикации, а также на отсутствие однотипных изменений спонтанной активности в коре больших полушарий и обонятельной доле мозга.

Bradley, Elkes (1953, 1957), также занимавшиеся сравнительной оценкой влияния ДЛК на электрическую активность мозга и поведение кошек, снизили пороговую дозу препарата до 0,015 *мг/кг*. По их данным, ДЛК в дозе 0,015—0,025 *мг/кг* вызывал на ЭЭГ тенденцию к активации; ритмическая активность полностью не исчезала, но амплитуда ее значительно снижалась, частота оставалась в пределах 15—20 *кол/сек*. Животные при этом становились беспокойными и тревожными (настороженными). При введении ДЛК в дозах 0,035—0,043 *мг/кг* изменения поведения кошек носили аналогичный характер, а на ЭЭГ регистрировалась ритмическая активность с вспышками волн частотой 4—7 *кол/сек*. Аналогичные изменения ЭЭГ наблюдали Bradley, Hance (1956) после введения ДЛК через специальную канюлю в боковые желудочки мозга. Как и у нормальных животных, сенсорные стимулы блокировали ритмическую активность на ЭЭГ. Воздействие даже больших доз ДЛК на препараты мозга кошки «encéphale isolé» и «cerveau isolé» не приводило к каким-либо изменениям электрической активности мозга. Интересно отметить, что, по данным Schweigerdt с сотр. (1966), активацию ЭЭГ вызывают только производные лизергиновой кислоты, обладающие галлюциногенными свойствами. Kaneko с сотр. (1960) обнаружили, что ДЛК в дозах 0,03—0,04 *мк/кг*, наряду с возбуждающим эффектом на поведение кошек, вызывает появление в области коры мозга, миндалевидных тел и сетевидной формации ствола мозга низкоамплитудной быстрой активности, а в гиппокампе и зрительных буграх — регулярных волн 5—6 *кол/сек*. В аналогичных условиях опыта Adey с сотр. (1962) зарегистрировали в дорсальном отделе гиппокампа, в височной доле коры и других структурах мозга судорожные разряды, особенно выраженные при использовании ДЛК в больших дозах. Четкую связь между влиянием ДЛК и ЭЭГ и поведение кроликов установили Baran, Longo (1965). Чаще всего, как указывают Longo, Bovet (1964), под влиянием ДЛК развивается либо эффект десинхронизации, либо имеет место подавление активности и уплощение ЭЭГ. По мнению Stumpf (1965), эффект ДЛК связан с прямым влиянием на нейроны.

Г. И. Мильштейн, Т. Г. Урманчеева и А. А. Фуфачева (1963) изучали влияние ДЛК на ЭЭГ обезьян, использовав дозы препарата, оказывающие влияние на условнорефлекторную деятельность этих животных.

Работа проводилась на 6 макаках резус в возрасте 2—4 лет. Во время исследования животные находились в экранированной затемненной камере. Для регистрации электрической активности коры использовались игольчатые электроды, которые вводились под кожу головы в лобных, теменных и затылочных областях. Исследование электрической активности подкорковых образований производилось с помощью нихромовых электродов диаметром 0,3 *мм*, предварительно вживленных в области хвостатого тела, скорлупы, бледного шара, гипоталамуса, крючка гиппокамповой извилины и зрительного бугра. Эти же электроды служили для раздражения указанных структур с целью определения их возбудимости. Раздражение производилось электрическим током синусоидальной формы частотой 50 *гц*.

Введение ДЛК приводило к резким изменениям биоэлектрической активности коры головиого мозга обезьян. Уже через 10 *мин* после введения препарата в дозе 0,01 *мг/кг* выявилось заметное угнетение активности во всех отведениях без существенного изменения частотной характеристики. По мере

развития действия препарата происходило дальнейшее снижение амплитуды ЭЭГ-волн, а колебания типа α-ритма исчезали почти полностью (рис. 18). Введение обезьянам ДЛК в дозе 0,04 *мг/кг* также вызывало резкое угнетение электрической активности коры головного мозга.

Регистрация электрической активности исследованных подкорковых структур не позволила выявить существенных изменений ее под влиянием ДЛК в дозе 0,01 *мг/кг*. При дозе препарата 0,04 *мг/кг* было отмечено некоторое угнетение активности и регулярное появление вспышек гиперсинхронизированной активности с частотой 9 в 1 *сек*, сопровождавшихся группой медленных волн 2 в 1 *сек*. Следует отметить, что указанные вспышки наблюдались во всех отведениях, однако максимальной амплитуды (до 280 *мкв*) они достигли в начальный период действия препарата и были наиболее выражены в области хвостатого тела, скорлупы и бледного шара (рис. 19). Следует заметить, что, по мнению Fairschild с сотр. (1967), гиперсинхронизированные вспышки активности в подкорковых структурах мозга могут рассматриваться как электрофизиологические корреляты галлюцинаций.

Для определения функционального состояния коры головного мозга проводилось исследование перестройки ритмов ЭЭГ под влиянием световых мельканий до введения и через разные интервалы после введения ДЛК. Отчетливое усвоение ритма световых мельканий 5 и 10 в 1 *сек* было зарегистрировано на ЭЭГ всех подопытных обезьян. Световые мелькания частотой 15 в 1 *сек* не всегда приводили к появлению на ЭЭГ регулярных синхронных колебаний.

При введении ДЛК в дозе 0,04 *мг/кг* происходило заметное снижение амплитуды усвоенных ритмов на все испытанные частоты световых мельканий (рис. 20).

Для оценки влияния препарата на возбудимость подкорковых структур определялся порог электрического раздражения зрительного бугра, подбугровой области и некоторых участков стриопаллидарной системы. Раздражение указанных структур приводило к развитию сложных реакций типа ориентировочных, пищевых, оборонительных. Характер наблюдаемых в данных условиях ответов подробно описан Н. И. Лагутиной (1954). При введении животным ДЛК в дозе 0,04 *мг/кг* не удалось установить изменений возбудимости зрительного бугра и подбугровой области: пороговые величины раздражающего тона и интенсивность ответных реакций до и после введния препарата оставались на одном

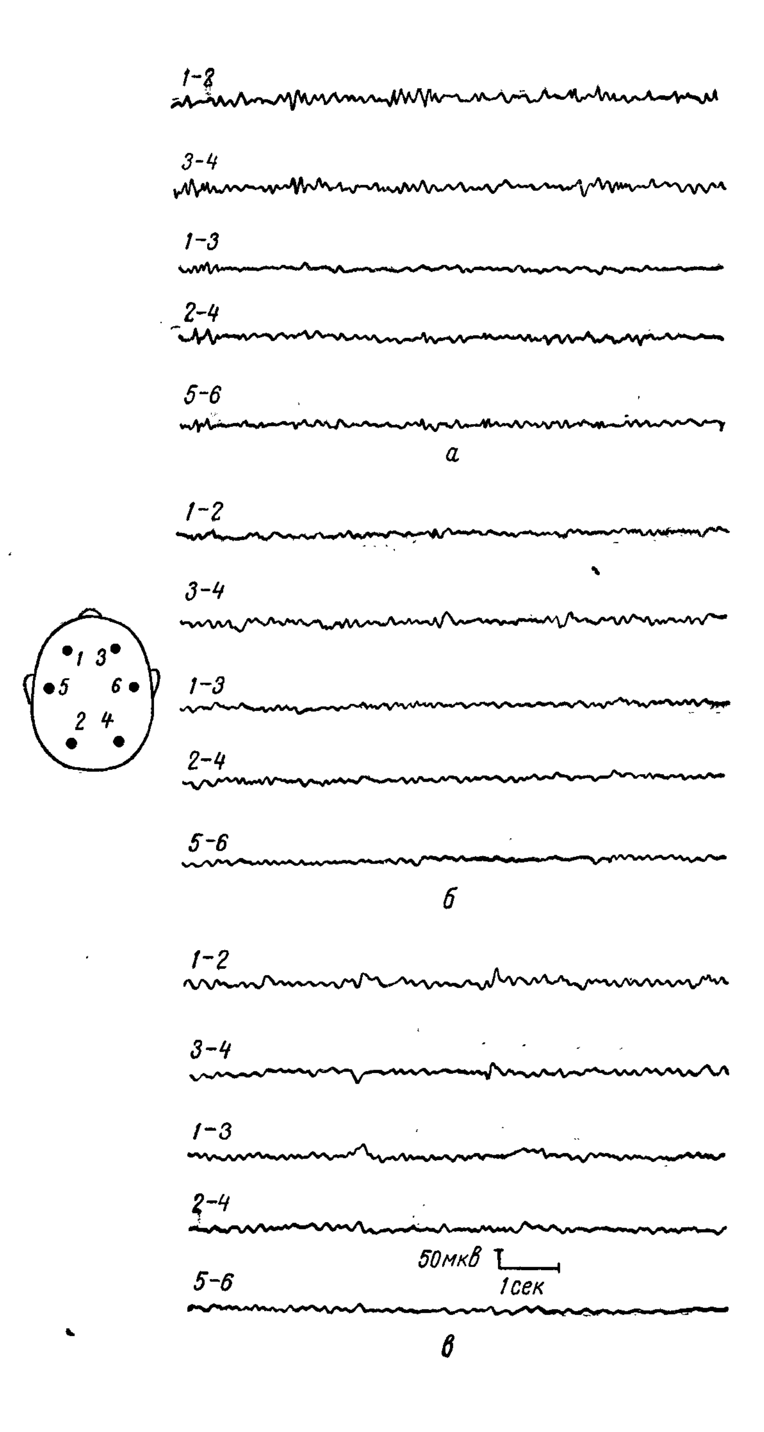


Рис. 18. Влияние ДЛК в дозе 0,01 *мг/кг* на биоэлектрическую активность мозга обезьяны.

а — до; *б* — через 10 *мин*; *в* — через 30 *мин* после введения ДЛК. Цифры — расположение электродов соответственно приведенной схеме.

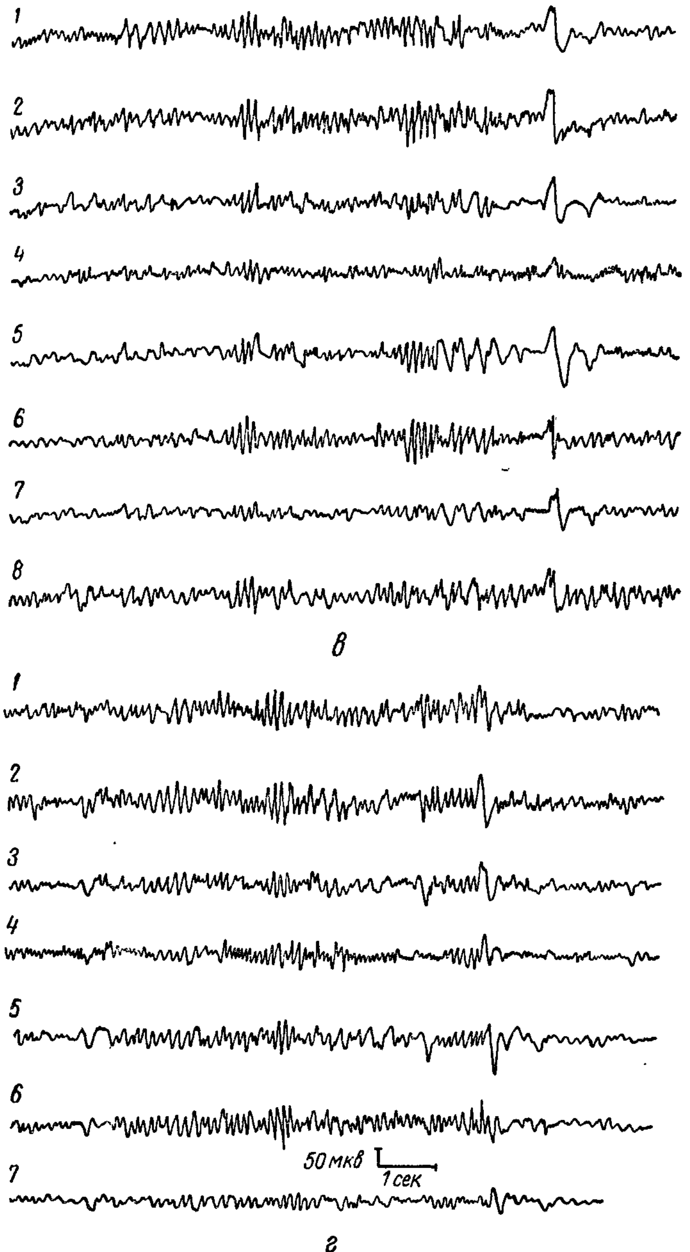


Рис. 19. Влияние ДЛК в дозе 0,04 *мг/кг* на биоэлектрическую активность некоторых подкорковых структур макаки резуса.

Отведение униполярное (индифферентный электрод диаметром 3 *мм* ввинчен в кость черепа в области лобных пазух). *а* — до; *б* — через 10 *мин*; *в* — через 30 *мин*; *г* — через 60 *мин* после введения ДЛК. *1* — скорлупа слева; *2* — бледный шар слева; *3* — гипоталамус слева; *4* — затылочная область коры слева; *5* — головка хвостатого ядра справа; *6* — тело хвостатого ядра справа; *7* — зрительный бугор справа; *8* — крючок гиппокампа.

и том же уровне. В то же время при раздражении хвостатого тела, скорлупы и бледного шара после введения ДЛК наблюдалось ослабление реакций и выпадение некоторых компонентов. Так, при раздражении скорлупы слева током 2 *в* возникал поворот головы вправо и начинались жевательные движения, сопровождавшиеся причмокиванием. Через 15—20 *мин* после введения ДЛК в дозе 0,04 *мг/кг* раздражение той же силы вызывало только кратковременное движение головы вправо. Пищевой компонент реакции (жевательные

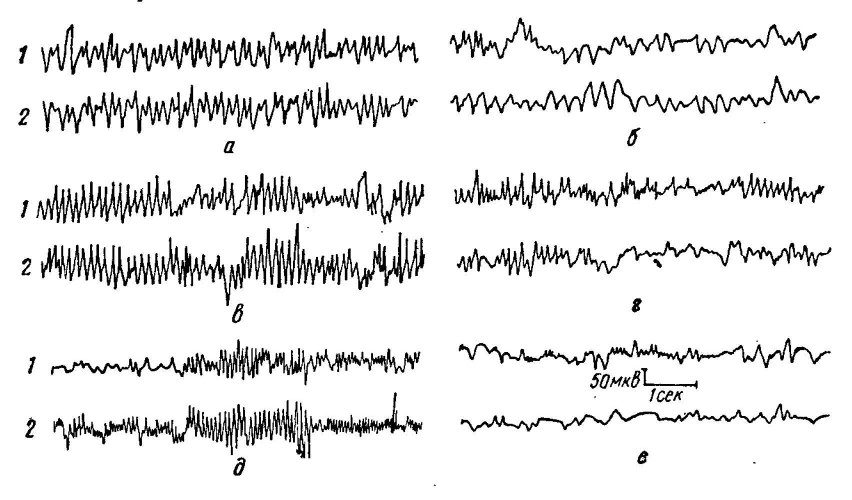


Рис. 20. Влияние световых мельканий на биоэлектрическую активность мозга макаки резуса.

Слева — до; справа — через 15 *мин* после введения ДЛК в дозе 0,4 *мг/кг*. *а, б* — усвоение ритма 5 в *сек*; *в, г* — усвоение ритма 10 в *сек*; *д, е* — усвоение ритма 15 в *сек*. *1* — лобно-затылочное отведение слева; *2* — справа.

движения с причмокиванием) отсутствовал. Аналогичные изменения имели место и при раздражении других обследованных пунктов стриопаллидарной системы. При этом важно отметить отсутствие обычно наблюдаемого последействия как в поведенческой реакции, так и в электрической активности обследованных подкорковых структур.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что ДЛК в дозах 0,01—0,04 *мг/кг* вызывает вполне определенные изменения биоэлектрической активности мозга обезьян. Эти изменения проявляются прежде всего глубоким угнетением электрической активности при суммарном отведении. При введении ДЛК в дозе 0,01 *мг/кг*, вызывавшей отчетливое нарушение условнорефлекторной деятельности обезьян, не удалось установить существенных сдвигов в электрической активности исследованных подкорковых пунктов.

В дозе 0,04 *мг/кг* ДЛК вызывает некоторое угнетение активности и появление регулярных вспышек гиперсинхронизированной активности, наиболее четко выраженной в образованиях стриопаллидарной системы.

Использование функциональной пробы в виде ритмических световых мельканий позволило выявить снижение функциональной подвижности затылочной области коры головного мозга, более заметной при введении большой дозы препарата. Каких-либо изменений возбудимости таламических и подбугровых структур установить не удалось. Интенсивность реакций, вызванных раздражением некоторых участков стриопаллидарной системы, под влиянием ДЛК в дозе 0,04 *мг/кг* заметно снижалась.

Особое внимание было обращено на исследование электрических феноменов, связанных с функционированием системы зрительного анализатора. Evarts и Evarts с сотр. (1955—1961) изучали влияние интракаротидного введения ДЛК на потенциалы зрительного нерва, наружного коленчатого тела и зрительной проекции коры. Было обнаружено, что ДЛК в больших дозах (2,5 *мг/кг*) вызывал снижение (в среднем на 38%) амплитуды ответного потенциала зрительного нерва, вызванного световым раздражением сетчатки. Постсинаптический вызванный потенциал наружного коленчатого тела, регистрируемый при электрическом раздражении контралатерального зрительного нерва, изменялся под влиянием меньших доз ДЛК. Снижение амплитуды указанного потенциала (в среднем на 80%) было обнаружено при введении в правую сонную артерию препарата в дозе 0,03 *мг/кг*. ДЛК в дозе 0,3 *мг/кг* существенно снижал амплитуду спонтанной электрической активности коры, но не оказывал влияния на выраженный потенциал, регистрируемый в области gyrus lateralis при электрическом раздражении радиальных волокон коленчатого тела.

Совершенно противоположные результаты были получены Purpura (1956), который после внутривенного введения ДЛК в дозах 0,01—0,06 *мг/кг* наблюдал значительное облегчение зрительных первичных реакций в коре мозга. Он установил, что эффект препарата, проявляющийся через 2 *мин* после введения и достигающий максимума через 10—15 *мин*, распространяется как на положительный, так и на отрицательный компоненты вызванного потенциала. Аналогичные результаты были получены Marrazzi (1957—1967), обнаружившим облегчающее действие ДЛК на вызванные потенциалы первичной зрительной коры, возникавшие при раздражении геникуло-кортикальных волокон. В то же время, как показали Purpura (1957), Longo, Bovet (1964), в определенных условиях ДЛК может оказывать и тормозящее влияние на вы-

...званную активность коры мозга. По данным Purpura, ДЛК не оказывает влияния на эффект вовлечения, вызванный электрическим раздражением ростральной части centrum medianum таламуса. По мнению Apter, Pfeiffer (1957), а также Koller, Monnier (1961), изучавших влияние ДЛК на электроретинограмму животных, развитие симптоматики, имеющей отношение к зрительным нарушениям, может быть связано и с периферическим действием препарата, в частности, на сетчатку. Schwartz, Cheney (1965), обнаружившие, что ДЛК повышает тоническую активность зрительного тракта и коленчатого тела кошек и вызывает появление в этих образованиях вспышек пароксизмальной активности, не исключая ДЛК на сетчатку, пришли к выводу, что все же нарушения поведения животных, наступающие при воздействии препарата, определяются изменениями в центральных звеньях зрительной системы.

Что касается влияния на вызванные потенциалы, регистрируемые в подкорковых структурах, в частности в системе ретикулярной формации ствола мозга, то, как показали Marrazzi и сотр. (1964), ДЛК в этом случае оказывает такое же тормозящее действие, как многие другие препараты. Если к изложенному добавить точку зрения Rovetta (1956), а также Langfitt, Finney (1959), по данным которых ДЛК вовсе не оказывает влияния на вызванные потенциалы, станет понятно, что этот чрезвычайно важный для понимания механизма действия ДЛК вопрос не может считаться окончательно решенным. Противоречивость имеющихся пока данных в значительной мере связана с использованием неоднотипных методических приемов и различных доз препарата.

Клиническая картина психоза

Первое наблюдение действия ДЛК на человека принадлежит химику Hofmann (1943). Через несколько дней после приема ДЛК Hofmann так описал собственные ощущения: «...после полудня я вынужден был прекратить работу в лаборатории и пойти домой в связи с тем, что почувствовал удивительное беспокойство и легкое головокружение. Дома я лег и был удивлен появлением приятного состояния опьянения с возбуждением фантазии. Свет мне казался слишком ярким, при закрытых глазах я наблюдал фантастические, исключительно пластические картины с интенсивной калейдоскопической игрой красок. Это состояние продолжалось в течение 2 часов». В последующие годы появилось большое число исследований о клинике ДЛК-психозов.

Клинические и экспериментальные исследования показали, что на развитие интоксикации не оказывает влияния способ

введения ДЛК; после внутривенного, внутримышечного, эндолюмбального введения, а также при приеме ДЛК внутрь возникает однотипная картина. Скрытый период интоксикации зависит от пути введения ДЛК: при внутривенном и эндолюмбальном введении интоксикация начинает проявляться уже через несколько минут, при иных способах — спустя 20—40 *мин*.

Большинство исследователей в опытах на добровольцах и при самонаблюдениях пользовались дозами 0,1—0,25 *мг* (0,0012—0,003 *мг/кг*), реже — 0,25—0,75 *мг* (до 0,009 *мг/кг*). Максимальная доза ДЛК, принятая внутрь здоровым человеком, — 1,7 *мг* (Reynolds, Peterson, 1966). При приеме внутрь средних доз ДЛК (0,1—0,15 *мг*) психотические нарушения развиваются через 30—40 *мин*, достигают наибольшей выраженности спустя $1^1/_2$—$2^1/_2$ *ч* и ликвидируются через 8—12 *ч*.

Migoshi (1964), исследовавший динамику формирования психотических симптомов, выделяет быстрый и медленный типы возникновения ДЛК-психоза. И в том, и в другом случае картине развернутого ДЛК-психоза может предшествовать кратковременное возбуждение.

Представляет интерес динамика проявления и нарастания клинической картины интоксикации. Первыми, как правило, развиваются субъективные ощущения, которые не носят специфичного для ДЛК характера, — чувство слабости, головокружение, головные боли, парестезии, общая разбитость, чувство давления на уши, распирания глаз, ощущение жары и холода. К неприятным субъективным ощущениям присоединяются вегетативные нарушения. Последние также неспецифичны, но некоторые из них наблюдаются с большим постоянством. Это — расширение зрачков, тахикардия и слюнотечение. Описаны также потливость, изменение температуры (чаще — повышение), слезотечение, покраснение кожи лица, гиперпноэ.

В целом влияние ДЛК на человека можно схематически представить следующим образом (табл. 17).

Психические расстройства обычно появляются и нарастают на фоне отмеченных выше субъективных переживаний и вегетативных расстройств. Психические нарушения, вызываемые ДЛК, многообразны. По данным Kuramochi, Takahashi (1964), в динамике развития ДЛК-психоза можно отметить такую последовательность: первыми развиваются аффективные нарушения, за ними — зрительные иллюзии, галлюцинации и расстройства сенсорного синтеза и, наконец, слуховые обманы восприятий и бредовые идеи. Анализируя особенности аффективных расстройств, Salvatore (1960) выяснил, что при дозах 0,0005 *мг/кг* обычно появляется лишь легкая эйфория, после введения 0,00075 *мг/кг* — маниакальное состояние,

Таблица 17

Влияние ДЛК на человека
(по Rothlin, Cerletti, 1956; Roubicek, 1956)

Психические нарушения	Неврологические расстройства	Нарушения деятельности вегетативной нервной системы
Аутопсихическая деперсонализация, извращение восприятий «схемы тела». Галлюцинации (преимущественно зрительные). Микропсии. Извращенное восприятие окружающих предметов и пространства с преобладанием их красно-фиолетовой и зеленой окрасок Нарушение «чувства времени» (время течет медленнее обычного). Ускорение мышления (до «скачки идей»). Плоские шутки и жаргонные выражения. Двигательное возбуждение. Изменение настроения (эйфория, депрессия). Неадекватные поступки	Пирамидные и экстрапирамидные симптомы	Изменения сердечного ритма, мидриаз, повышение температуры, урежение частоты дыхания, гиперсаливация, слезотечение, тошнота, рвота, гипергликемия, повышение пиломоторного рефлекса, гипотония

а дозы свыше 0,001 *мг/кг* вызывают состояние, напоминающее, по его мнению, «шизофренические реакции».

Наиболее характерными психопатологическими симптомами интоксикации ДЛК следует признать нарушения восприятий, мышления, эмоциональной деятельности и двигательные расстройства (Munoz, Marconi, 1966; Durant, 1960; Sedman, 1966; Voitechovsky, 1960; Salvatore, 1960; Hoffmann, 1943; Delay, 1967).

Соматические нарушения при действии ДЛК не требуют специального описания, так как они не имеют специфических особенностей.

Нарушения восприятий, развивающиеся при отравлениях ДЛК, таковы: тактильные, зрительные и моторные иллюзии; слуховые, зрительные и хроматические гиперестезии; скотомы, фотопсии; синестезии; кожные кинестетические ощущения, нарушения восприятия нормального течения времени, гипногогические галлюцинаторные образы; зрительные и слуховые галлюцинации; нарушения сенсорного синтеза (явления дереализации и деперсонализации).

Характерные для ДЛК-психозов расстройства мышления выражаются в «некоторой бессвязности» (термин, предлагаемый Sedman), инкогеренции с неологизмами, нарушениями концентрации мышления с его замедлением, возникновением бредовых идей. Появление бредовых идей при интоксикациях ДЛК обычно сопровождается негативистскими реакциями.

Нарушения эмоциональной деятельности, характерные для отравлений ДЛК, проявляются в эйфории, гипоманиакальности, депрессивных реакциях, редко — в чувстве тревоги и напряженности. Двигательные расстройства выражаются возбуждением, импульсивными поступками, каталепсией, псевдовосковидной гибкостью.

Из других проявлений нарушений психики указывается на снижение внимания (Munoz, Marconi, 1966).

Примечательно, что из числа психопатологических симптомов наиболее редко отмечаются расстройства памяти (Aronson с сотр., 1962). Переживания в период ДЛК-психоза запечатлеваются весьма подробно и надолго удерживаются в памяти. Как правило, в этих условиях не отмечается расстройств ориентировки всех видов (Malitz с сотр., 1960), а также существенно не нарушается критика к своему состоянию. Впрочем, последняя особенность ДЛК-психозов свойственна лишь реакциям на малые и средние дозы; при больших дозах (а, возможно, при повышенной индивидуальной чувствительности к препарату) могут возникать нарушения сознания и изменения критики к своему состоянию.

Значительно бо́льшие трудности, чем описание симптомов, возникают при синдромологической квалификации клинических проявлений интоксикации. Естественно, подобные трудности усугубляются тем, что среди психиатров нет единства взглядов на содержание того или иного синдрома.

Общее представление о психопатологических синдромах ДЛК-психозов может быть получено из следующего перечня наблюдавшихся различными авторами синдромов: делириозный, онирический, шизофреноподобный, деперсонализации, аллопсихической дезориентировки (Voitechovsky; Munoz, Marconi; Aguilar; Sedman; Kenna; Salvatore). Следует отметить, что авторы, упоминая различные синдромы ДЛК-психоза, обычно подчеркивают их своеобразие и атипичность.

Изучение структуры психопатологических синдромов при отравлениях ДЛК дало основание для выделения особого «психотоксического синдрома» (Leuner, 1962), имеющего, впрочем, менее четкое клиническое содержание, нежели «центральный антихолинергический синдром» (см. стр. 61).

Необходимо отметить одну клиническую особенность интоксикации психотомиметиками — изменение сознания, которое С. П. Рончевский (1941) охарактеризовал как «поворот всей

психической установки с реальных объектов на собственные переживания». Характерной чертой такой «обратной установки» является яркость и сочность восприятий и «субъективность», «созерцательность» измененного внешнего мира.

Для интоксикации ДЛК нехарактерны синдромы оглушенности, сопорозный и коматозный, аментивный, бредовые, кататонический, сумеречного сознания, типичные маниакальный и депрессивный.

В качестве примера психоза, возникшего при интоксикации ДЛК, приведем одно из наблюдений Roubicek (1961).

Врач-психиатр, здоровый в нервно-психическом отношении человек, принял утром натощак внутрь 0,1 *мг* ДЛК.

Через 30—35 *мин* появилось ощущение, что помещение, в котором проводился опыт, вертится, «сморщивается», «пропадает». При закрытых глазах видит яркие красочные полосы. Развивается эйфория, все происходящее вокруг служит причиной отчетливой веселости. Ощущение тяжести в голове, а также в руках и ногах.

Через 55 *мин*: охотно рассказывает о переживаниях, пытается их анализировать. При закрытых глазах испытывает яркие, красочные, беспрерывно сменяющиеся видения, приобретающие панорамический характер (в основном фантастические пейзажи).

Через 1 *ч* 25 *мин*: при закрытых глазах видения все более и более ярки. Пейзажи перемешиваются с образами некоторых литературных комических героев, а позднее — с геометрическими фигурами. При открывании глаз все эти видения исчезают, но при закрытых глазах они целиком поглощают испытуемого. Появляется ощущение только «духовного» присутствия; все происходящее хорошо и четко слышит и понимает, но кажется, что физически он при этом не присутствует. Сам все это подробно описывает.

Развиваются зрительные истинные обманы. Сначала они связываются с движениями окружающих людей и предметов, но постепенно приобретают характер галлюцинаций. Отмечает, что целиком фиксирует внимание на мелких, второстепенных деталях и признаках (сравнивает это со снижением остроты зрения). Свое тело и конечности воспринимает искаженными, непропорциональными. При взгляде на ладонь замечает рельефный сосудистый рисунок, который постепенно переходит в сложный национальный орнамент. Отмечаются выраженные нарушения внимания.

Через 1 *ч* 55 *мин*: поглощен сложными фантастическими видениями. Внимательно рассматривает их детали. По мере такого изучения зрительные обманы делаются все более расплывчатыми, вместо них появляется новый образ, и так повторяется много раз. Некоторые зрительные обманы носят характер псевдогаллюцинаций. Лицо родного человека воспринимает искаженным.

Все окружающие предметы преобретают признаки живого, начинают менять форму, цвет, величину; образ становится ярким и сверкающим. Из-за такого непрерывного движения предметов и из-за шума вокруг не может сосредоточиться. Хочет побыть в спокойном состоянии, чтобы целиком отдаться фантастическим видениям.

Постепенно интенсивность фантастических переживаний усиливается, и они принимают все более экзотически неправдоподобный характер (сообщает об огромном храме, кораблях, куполах, цветах, фонтанах, фейерверках и т. п.). Все восприятия очень ярко окрашены, чрезвычайно изменчивы, их динамика лишена закономерностей. Полагает, что обманы чувств появляются на единой «сетчатой» структуре. Звук воды, вытекающей из крана, ассоциируется с восточной музыкой и шумом фонтанов. Реальность

восприятия фантастических переживаний приводит к впечатлению, что он находится в Испании.

Развивается аутизм, старается не делиться переживаниями. Мало говорит.

При открытых глазах видит орнаментальные фигуры на стенах, потолке, в углах комнаты и в папиросном дыму.

Отмечает снижение способности к объяснению переживаний.

Через 2 *ч* 15 *мин*: при рассматривании окружающих предметов по-прежнему замечает, что они оживают, превращаясь в персонифицированные карикатуры («как в гротеске»). Резко эйфоричен.

Состояние после введения ДЛК кажется приятным, не желает его прекращения. Заявляет о желании повторить опыт без вмешательства извне, чтобы сосредоточиться на переживаниях. Во всем теле ощущение приятной теплоты.

Охотно курит; сигарета, как и другие неодушевленные предметы, при длительном взгляде на нее «оживает». Усилием воли может корригировать состояние.

Через 5 *ч* 35 *мин*: много и охотно говорит. Интенсивность зрительных видений слабеет.

До конца дня при закрытых глазах видит различные орнаменты и фигуры, но их яркость постепенно уменьшается. Часто видения возникают при фиксировании взгляда на каком-либо предмете. При засыпании отметил оживление цветных геометрических видений.

Сновидения в течение ночи носят обычный характер.

Важной особенностью ДЛК является определенная зависимость вызываемых им психических нарушений от личностных и характерологических особенностей (Leuner, 1962). Munoz (1966), специально занимавшийся этим вопросом, пришел к выводу, что характерологические особенности личности определяют тип и уровень реагирования на ДЛК.

Paul с сотр. (1965) попытались систематизировать полученный материал и заключили, что можно выделить следующие «варианты оформления симптомов ДЛК-психоза». У людей, отличающихся подозрительностью, с чертами злобности и параноидности, независимых в суждениях, ДЛК вызывает психозы с изменением восприятия окружающей обстановки. У лиц с шизоидными и истерическими чертами характера, отличающихся доверчивостью, наивностью, плохой приспособляемостью к жизни, введение ДЛК вызывает психоз с патологическими ощущениями, потерей самоконтроля и изменением восприятия окружающей обстановки. Лица с ригидностью мышления, невысоким интеллектом, узким кругом интересов, но с хорошей приспособляемостью к жизни реагируют на ДЛК усилением личностных особенностей.

Имеются и отдельные указания на зависимость клиники ДЛК-психоза от телосложения. Парейдолический, апатический и галлюцинаторный типы таких психозов свойственны пикникам и лептосомам, а синестезический, эйфорический и зрительно-галлюцинаторный типы ДЛК-психозов наблюдаются преимущественно у лептосомов и атлетов.

Wilkens с сотр. (1962) описали реакцию на ДЛК двух однояйцевых близнецов-психопатов 26-летнего возраста. После введения 0,6 *мг* ДЛК у них возникли различные эмоциональные реакции. У того, который в жизни отличался склонностью к депрессивным реакциям, возникла депрессия. У второго, склонного к эйфории, появилась эйфория. В то же время обманы чувств и другие проявления психоза, как и вегетативные расстройства, протекали у обоих близнецов аналогично.

Ряд психотических симптомов, вызванных ДЛК, может быть ослаблен или даже прекращен с помощью гипнотического внушения. Кстати, у лиц, перенесших ранее ДЛК-психоз, путем гипнотического воздействия можно вновь воспроизвести психопатологические явления (Fogel, 1962).

Характерной особенностью ДЛК является то, что на это вещество по-разному реагируют здоровые (т. е. психически полноценные) люди и душевнобольные.

У психических больных много чаще, чем у здоровых, развиваются значительные по силе нарушения мышления и выраженные бредовые идеи, почти обязательно — ощущение замедления течения времени, особо яркие зрительные обманы. Malitz (1960) полагает, что дезориентировка во времени, расстройства речи и тактильные галлюцинации после приема ДЛК наблюдаются только у душевнобольных. Вместе с тем, у них чрезвычайно редко можно отметить появление эйфории и болтливости, которые постоянно регистрируются у здоровых людей, подвергшихся действию ДЛК.

Основная особенность ДЛК-психоза у душевнобольных состоит в том, что явления интоксикации ДЛК комбинируются с проявлениями психоза. Симптомы ДЛК-интоксикации переплетаются с симптомами психоза, усиливая или ослабляя их, и очень редко существуют независимо от них. По-видимому, чаще всего ДЛК оказывает воздействие на вызванные психическим заболеванием нарушения мышления и эмоциональные расстройства. Неоднократно отмечалось, что ДЛК усиливает шизофренические расстройства мышления и шизофренические дистимические проявления. При интоксикациях ДЛК у больных маниакально-депрессивным психозом отмечается усиление или изменение аффекта на противоположный, а при смешанных состояниях — возникновение «чистых» маний или депрессий (Бояджиева, Жабленски, 1966).

В литературе обращается внимание на возможность применения ДЛК в качестве лечебного средства. С одной стороны, ДЛК как вещество, способное у многих лиц, страдающих неврозами, снимать или уменьшать чувство тревоги, будто бы может быть применено даже в амбулаторной практике. Отмечено, что при этом, наряду с транквилизирующим эффектом, наступает благоприятное для больного изменение

отношения к окружающему (Glothlin, 1964). С другой стороны, ДЛК может быть применен при проведении психотерапии. В этом случае используется его возможность усиливать эмоциональную насыщенность прошлых переживаний. Как средство, помогающее психотерапии, ДЛК особенно охотно применяют психоаналитики.

Следует, однако, специально подчеркнуть, что применение ДЛК в качестве лечебного препарата должно проводиться с большой осторожностью. Широко известно привыкание к ДЛК, и описаны случаи затяжных ДЛК-психозов, возникших при лечебном применении этого вещества. Rosenthal (1961) описал развитие затяжных зрительных галлюцинозов при частых приемах ДЛК. В наблюдениях этого автора пациенты принимали ДЛК в дозах 0,025—0,4 *мг* в сутки 1—2 раза в неделю на протяжении 3 лет (всего 200—300 раз). Затяжные зрительные галлюцинозы протекали с ярко окрашенными, множественными обманами зрения, особенно легко возникавшими в состоянии эмоционального напряжения. В основном симптоматика подобных затяжных психозов сходна с психотическими состояниями, возникающими при однократном приеме препарата.

Наконец, сделаны попытки использовать ДЛК для решения теоретических вопросов психопатологии. В частности, Sedman и Kenna (1964) изучали взаимоотношения нарушений «схемы тела» и восприятия времени. Упомянутые психопатологические явления обычно рассматриваются как элементы синдрома деперсонализации. Опыты Sedman, Kenna позволяют их разделить. Кроме того, сделана попытка доказать независимость деперсонализаций от расстройств сознания, а также продемонстрировать, что деперсонализации являются первичными расстройствами перцепции. Показано, что деперсонализации, возникающие вследствие интоксикаций ДЛК, — феномен центрального происхождения.

ДЛК — самый сильный из известных психотомиметиков и служит эталоном психотомиметической активности других препаратов. Поэтому очевидна необходимость изучения действия других производных лизергиновой кислоты. Наиболее подробно изучено действие на людей диэтиламида 1-ацетиллизергиновой кислоты (АЛД-52), диэтиламида 1-метиллизергиновой кислоты (МЛД-41), амида лизергиновой кислоты (ЛА-111), диэтиламида 2-бромлизергиновой кислоты (БОЛ-148), моноэтиламида лизергиновой кислоты (ЛАЕ-32).

Возникающие после приема перечисленных психотомиметиков психотические нарушения выражены слабее и менее продолжительны, чем вызываемые ДЛК. Например, АЛД-52 в дозе 0,006—0,0033 *мг/кг* вызывает эйфорию, замедление мышления, ощущение ускорения времени, бред. После приема

АЛД-52 наблюдаются зрительные галлюцинации, расширение зрачков, покраснение лица, деперсонализационные явления. Однако не отмечается нарушений речи, вкусовых галлюцинаций, болей в животе (Malitz с сотр., 1960). Аналогичные явления вызывают и другие производные лизергиновой кислоты (к настоящему времени известно более 40 различных амидов лизергиновой кислоты). Практически важно, что только по клинической картине экспериментального психоза нельзя определить, какое именно вещество введено испытуемому.

Таким образом, ДЛК вызывает кратковременный токсический психоз. Можно согласиться с Durant (1960) и Voitechovsky (1963), что этот токсический психоз протекает с реакциями экзогенного типа и по структуре близок к функциональным психозам. Сходство клиники ДЛК-психоза с шизофреническими заболеваниями не отмечается, хотя отдельные симптомы лизергинового психоза и могут походить на некоторые проявления шизофрении.

Механизм психотомиметического действия

Высокая специфичность ДЛК в отношении влияния на нервные структуры, так же как прямые электрофизиологические исследования, результаты которых были приведены ранее, позволяют с достаточным основанием считать, что препарат оказывает действие прежде всего на синаптические образования.

Lippman с сотр. (1957) представили удобную схему, иллюстрирующую возможные влияния различных факторов на синаптическую передачу (рис. 21).

Как видно из приведенной схемы, ацетилхолин способствует передаче нервного импульса, в то время как адреналин и серотонин ее тормозят. Ацетилхолинэстераза ограничивает действие ацетилхолина путем деструкции медиатора. Атропин блокирует действие ацетилхолина. Транквилизаторы блокируют действие адреналина или высвобождают серотонин.

Галлюциногены, прежде всего ДЛК, действуют сходно с серотонином и адреналином, а также могут способствовать высвобождению адреналина. Авторы схемы считают, что всякое нарушение этого сложного равновесия может вызвать симптомы психоза. С одной стороны, психоз может явиться конечным результатом нарушений в одной или нескольких точках равновесной цепи реакций. С другой стороны, повышение синаптической трансмиссии может привести к ускорению психомоторной активности, а ее торможение — к психомоторной заторможенности.

Подобные представления являются сугубо схематическими и не могут претендовать на полное отражение процессов, происходящих на синаптическом уровне. Тем не менее, такая схема позволяет хотя бы систематизировать имеющиеся сейчас сведения о точках приложения ДЛК. Следует остановиться на взаимоотношениях ДЛК и серотонина, так как этому вопросу посвящена обширная литература.

Серотонин (5-гидрокситриптамин) имеет существенное значение для деятельности центральной нервной системы. В тканях мозга происходит как образование, так и расщепление

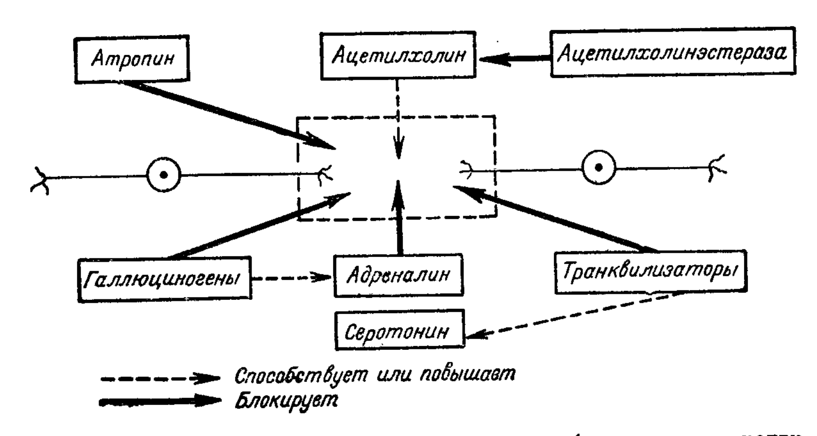


Рис. 21. Схема возможных влияний некоторых факторов на синаптическую передачу (по Lippman с сотр., 1957).

серотонина. Приводимая схема дает известное представление об этих процессах.

Имеется много работ, в которых показан антагонизм ДЛК и серотонина — прежде всего его периферических эффектов (Gaddum, 1957; Kety, 1959; Smythies, 1958; Rothlin, 1957; Г. В. Столяров, 1964; Kowka, 1967; Taeschler, 1967, и др.).

В то же время не вызывает сомнений, что и другие производные лизергиновой кислоты, не обладающие психотомиметическими свойствами, способны оказывать антисеротониновое действие. Так, Votava с сотр. (1966), изучавшие влияние 4 дериватов лизергиновой кислоты на серотониновый отек, установили, что все эти препараты обладают выраженными антисеротониновыми свойствами. При этом наиболее активным препаратом оказался не ДЛК, а лизенил — производное d-(6-метилизоэрголенил-8)-N-диэтилмочевины. Аналогичные данные в отношении BOL-148 (2-бром-диэтиламид производное) и пропаноламида лизергиновой кислоты были получены Spirtes с сотр. (1958), Gelfand, West (1961).

Пути метаболизма серотонииа в мозгу

(по S h a r m a n, 1965)

Триптамии —ДК→ Триптофан —Т-5-Г→ 5-Гидрокситриптофан

Триптамии —МАО→ Индол-3-ил-уксусная кислота

5-Гидрокситриптофан —ДК→ 5-Гидрокситриптамин

5-Гидрокситриптамин —МАО→ 5-гидроксииндол-3-ил-уксусная кислота

5-Гидрокситриптамин —5-ГТА, ГИОМТ→ N-ацетил-5-гидрокситриптамин —ГИОМТ→ Мелатонин

5-Гидрокситриптамин → 5-Метокситриптамин —МАО→ 5-Метоксииндол-3-нл уксусная кислота

ДК — ароматнческая α-аминокислотная декарбокснлаза
Т-5-Г — триптофан-5-гидроксилаза
МАО — моноаминоксндаза
5-ГТА — 5-гидрокситрнптамин-N-ацетнлаза
ГИОМТ — гидроксииндол-О-метнлтрансфераза

В целом удачное сопоставление структуры производных лизергиновой кислоты с их психотомиметическими и антисеротониновыми свойствами дает схема, составленная Hofmann (1964) (рис. 22).

Очевидно, можно считать установленным, что ДЛК, так же как и некоторые другие производные лизергиновой кислоты, является высокоактивным антагонистом периферических эффектов серотонина (хотя имеются отдельные работы, в ко-

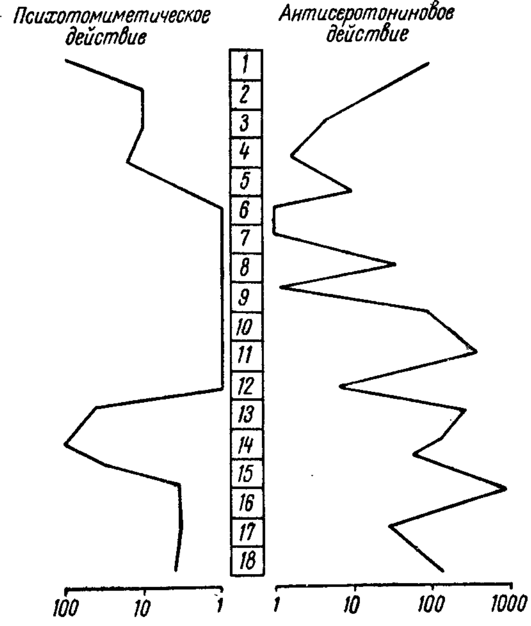


Рис. 22. Сравнение психотомиметических и антисеротониновых свойств производиых лизергиовой кислоты. Эффект ДЛК принят за 100%

1 — ДЛК; *2* — диметиламид-d-лизергиновой кислоты, *3* — пирролидид-d-лизергиновой кислоты; *4* — морфолид d-лизергиновой кислоты; *5* — моноэтиламид-d-лизергииовой кислоты; *6* — диэтиламид-l-лизергиновой кислоты; *7* — диэтиламид-d-изолизергииовой кислоты; *8* — диэтиламид-дигидролизергиновой кислоты; *9* — диэтиламид-люмилизергиновой кислоты; *10* — 2-бром-ДЛК; *11* — 1-метил-2-бром-ДЛК; *12* — дисульфид-ди-ДЛК; *13* — *1*-метил-ДЛК; *14* — 1-ацетил-ДЛК; *15* — 1-гидроксиметил-ДЛК; *16* — моноэтиламид-1-метил-d-лизергиновой кислоты; *17* — моиоэтиламид-1-ацетил-d-лизергииовой кислоты; *18* — пирролидид-1-метил-d-лизергииовой кислоты.

торых оспаривается подобная точка зрения, — Borgstent, с сотр., 1966).

Характер центрального взаимодействия ДЛК и серотонина менее изучен. Floru с сотр. (1958), используя метод условных рефлексов, обнаружили, что ДЛК и BOL-148 устраняют нарушения высшей нервной деятельности, вызванные внутривенным введением серотонина. Данные этих авторов не могут быть признаны убедительными, так как серотонин не проникает через гемато-энцефалический барьер, и потому, вероятнее всего, речь может идти о периферическом антагонизме препаратов. Аналогичное возражение относится и к данным Woolley, Shaw (1954) о том, что парентеральное введение серотонина мышам не приводит к устранению эффектов, вызванных ДЛК. Тем более, что, по данным Г. И. Мильштейна (1966), использование мексамина,

обладающего свойствами серотонина, но в отличие от последнего, проникающего через гемато-энцефалический барьер, позволяет достаточно полно купировать действие ДЛК.

Kawai, Yamamoto (1968) регистрировали ответы изолированных верхних бугров четверохолмия морской свинки при электрическом раздражении зрительного тракта. Как видно на рис. 23, добавление серотонина приводило к резкому снижению амплитуды ответа. ДЛК, не оказывающий сам заметного действия, предупреждал эффект серотонина.

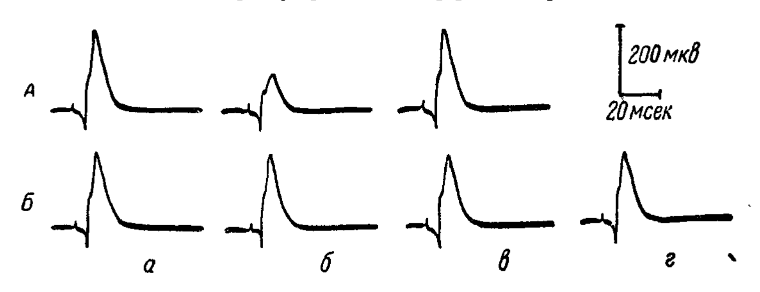


Рис. 23. Влияние серотонина и ДЛК на вызванные потенциалы изолированных верхних бугров четверохолмия морской свинки (по Kawai, Jamamoto, 1968).

Все записи получены в одном опыте при постоянной силе раздражителя. *А—а*—контрольный ответ в нормальной среде; *А—б*—через 30 *сек* после добавления $2 \cdot 10^{-6}$ М серотонина; *А—в*—через 1 *мин* после отмывания; *Б—а*—через 3 *мин* после добавления ДЛК в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ *М*; *Б—б*—через 30 *сек* после добавления серотонина в концентрации $2 \cdot 10^{-6}$ М; *Б—в*—через 1 *мин* после отмывания; *Б—г*—через 30 *сек* после добавления серотонина в концентрации $2 \cdot 10^{-6}$ *М*. Отклонение вверх—отрицат.

Существенный интерес представляют также данные, свидетельствующие, что другие психотомиметики — этиламид лизергиновой кислоты, псилоцибин и мескалин — также оказались антагонистами серотонина, тогда как 2-бром-ДЛК не был эффективным.

Таким образом, антагонизм серотонина и ДЛК может быть показан и на центральном уровне. В то же время, как признает Woolley (1962), являющийся автором серотониновой гипотезы патогенеза психических заболеваний, и как показали Sanker с сотр. (1961), при некоторых условиях ДЛК и серотонин могут оказаться синергистами. Схема, приведенная в начале данного раздела (стр. 105), позволяет предположить, что в зависимости от условий и прежде всего использованных доз ДЛК может либо препятствовать действию серотонина на синаптические рецепторы, либо, повышая количество серотонина, усиливать его действие. И то, и другое ведет к нарушению нормальных условий, необходимых для осуществления передачи нервного импульса в центральной

нервной системе, и может привести к психическим расстройствам.

Взаимодействие ДЛК и серотонина может осуществляться непосредственно на рецепторах. При этом, очевидно, ДЛК препятствует связыванию серотонина, что приводит в свою очередь к повышению уровня несвязанного серотонина в тканях. Об этом свидетельствуют работы Freedman, Adhajanian (1966), Sankar с сотр. (1964), Votava с сотр. (1967).

Rosecrans с сотр. (1967) отметили 3 фазы в процессе действия ДЛК на метаболизм серотонина. В первые 30 *мин* после внутрибрюшинного введения крысам ДЛК в дозе 0,5—1,3 *мг/кг* было обнаружено повышение уровня серотонина в мозгу на 15—20% и такое же снижение содержания его основного метаболита — 5-гидроксинидолил-уксусной кислоты (5-ГИУК). Через 30—60 *мин* уровень серотонина в мозгу продолжал возрастать, тогда как концентрация 5-ГИУК возвращалась к исходному значению. В течение второго часа происходило параллельное снижение содержания серотонина и 5-ГИУК.

Увеличение содержания серотонина под влиянием ДЛК может быть объяснено и торможением моноаминоксидазы (МАО), которое показано в опытах in vitro и in vivo (Nandej с сотр., 1964; Ruckebusch с сотр., 1966). Следует, однако, отметить, что влияние ДЛК на МАО не всегда подтверждается (Freedman, Adhajanian, 1966; Stern с сотр., 1959; Rothlin, 1957). Неоднозначно решается и вопрос о влиянии ДЛК на связывание серотонина рецепторными структурами. Во всяком случае, Marchbanks (1967) обнаружил, что ДЛК оказывает тормозящее влияние на связывание серотонина частицами нервных окончаний только в определенных условиях эксперимента.

Анализ приведенных данных, а также материалов, имеющихся в обзорах Eiduson с сотр. (1964), Г. В. Столярова (1964), Woolley (1962), показывает, что гипотезы, связывающие психотомиметический эффект ДЛК с вмешательством в серотониновый обмен, имеют достаточно оснований. В то же время механизм взаимодействия ДЛК и серотонина требует дальнейшего изучения.

Многие факторы, оказывающие влияние на обмен серотонина, одновременно имеют отношение и к метаболизму пирокатехиновых аминов. Характерным примером может служить МАО, торможение которой под влиянием ДЛК было обнаружено, как указывалось выше, рядом исследователей. Еще в 1940 г. Mann, Quastel указывали на зависимость обмена серотонина и адреналина от активности МАО, а также на значимость нарушений обмена этих аминов в развитии психозов. Обмен пирокатехиновых аминов, как видно из

Основные пути синтеза и превращения катехоламинов
(по А. М. Утевскому и А. М. Бару, 1964)

БИОСИНТЕЗ

Фенилаланин → Тирозин → Диоксифенилаланин →(I) Дофамин →(II) Норадреналин →(III) Адреналин

«АМИНОКСИДАЗНОЕ» ПРЕВРАЩЕНИЕ И МЕТОКСИЛИРОВАНИЕ

3-Метокси-4-оксифенилэтиламин; 3,4-Диоксифенилуксусная кислота; 3-Метокси-4-оксифенилуксусная кислота (гомованилиновая); 3-о-Метилнорадреналин; 3,4-Диоксиминдальная кислота; 3-Метокси-4-оксиминдальная кислота; 3-о-Метиладреналин

«ХИНОИДНОЕ» ПРЕВРАЩЕНИЕ

Дегидро(нор)-адреналин → (нор)Адренохром → (нор)Адренолютин

I — ДОФА-декарбоксилаза; II — дофамин-β-оксидаза; III — катехол-N-метилтрансфераза; IV — катехол-о-метилтрансфераза; V — моноаминоксидаза; VI — цитохромоксидаза.

схемы, является весьма сложным и далеко не полностью обследован с точки зрения возможного участия в развитии экспериментальных психозов.

По мнению Bulle (1958), характер психических нарушений различен в зависимости от преобладания нарушений серотонинового или адреналинового обмена. Liddel, Malherbe (1953) наблюдали в первый час после внутривенного введения ДЛК (0,04—0,06 *мг*) больным с разнообразными психическими расстройствами повышение содержания адреналина в крови. В течение второго часа уровень оставался повышенным, а затем постепенно снижался до исходной величины.

Sakamoto (1959) установил, что при приеме внутрь ДЛК и мескалина в течение первых 30 *мин* происходит нарастание концентрации адреналина в плазме крови. Окисление адреналина в течение первых 30 *мин* усиливалось незначительно, а с развитием галлюцинации резко возрастало. Автор высказал предположение, что в период галлюцинаций имеет место возрастание ферментативной активности. Costa, Zetler (1959) выявили, что ДЛК и некоторые другие галлюциногены потенцируют эффект адреналина на третье веко кошки. В то же время Bertino и сотр. (1960) отрицают причинную связь между адренергическими свойствами ДЛК и его психотомиметическим действием. Более того, Hoagland (1957) не подтвердил влияния ДЛК на уровень адреналина в крови.

Marrazzi, Hart (1955), Marrazzi (1958), установив, что ДЛК и мескалин оказывают такое же тормозящее влияние на синаптическую передачу в области зрительной проекции коры головного мозга кошки, как и адреналин, предположили наличие связи между этими эффектами и развитием галлюцинаций у людей.

Возможно, что причина возникновения психических нарушений заключается в том, что под влиянием ДЛК обмен адреналина и норадреналина оказывается направленным по патологическому пути. Hoffer, Osmond (1954—1958), придающие наибольшее значение этому фактору, уделили основное внимание роли метаболитов адреналина. Согласно точке зрения этих авторов, хиноидный путь обмена в условиях отравления психотомиметиками становится ведущим, и в результате в организме образуются такие продукты, как адренохром, адренолютин и им подобные.

Во всяком случае, при некоторых психотических состояниях в крови и моче больных удалось обнаружить токсические продукты, введение которых животным приводило к нарушениям высшей нервной деятельности и изменению ЭЭГ (Stern с сотр., 1959; Wada, Gibson, 1959). Osmond, Smythies (1952), Hoffer с сотр. (1954), Hoffer (1957—1958), Hoffer, Osmond (1959), Osmond (1961), Grof и сотр. (1961) показали

в экспериментах, что продукты окисления адреналина — адренохром и адренолютин — при введении людям вызывают психические расстройства. Целый ряд других дериватов адреналина и норадреналина могут представить интерес как фармакологические соединения, оказывающие влияние на психическую деятельность. К ним относится также адреноксим, являющийся, по мнению Rinkel (1956), психотомиметиком. Подробный перечень фактического материала, подтверждающего подобную точку зрения, представлен в обзорах В. М. Банщикова и Г. В. Столярова (1963), Hoffer (1962), Г. В. Столярова (1964).

Несомненное значение имеет факт, отмеченный Meyerhof, Randall (1948): расщепление глюкозы и гексозомонофосфата в присутствии соответствующих ферментов мозга и опытах in vitro в значительной степени угнетается адренохромом, что в какой-то мере проливает свет на причину обнаруженного Meyer с сотр. (1958) накопления в крови гексозомонофосфата при введении ДЛК.

В то же время Osmond (1963) указывает, что эффект адренохрома и адренолютина не является столь четким и бесспорным, как это имеет место при применении известных психотомиметиков. В ряде работ не подтверждено влияние метаболитов адреналина на психику и даже вообще ставится под сомнение наличие хиноидного пути метаболирования пирокатехиновых аминов в организме (Kety, 1959; Isbell, 1959; Callaway, Stone, 1960).

В последнее время большое внимание уделяется церулоплазмину (медь, содержащий протеин), участвующему в окислении адреналина (Nakajima, 1961). Holberg, Laurell (1951), Leach с сотр. (1956) рассматривают церулоплазмин как важнейшую оксидазу в плазме крови.

По мнению Åkerfeldt (1957), Abood с сотр. (1957), активность церулоплазмина значительно возрастает при различных психозах. Весьма важными представляются данные Ostfeld и сотр. (1958), обнаруживших увеличение содержания церулоплазмина в крови у лиц с психозами, развивавшимися в результате приема некоторых психотомиметиков. Авторы подчеркивают, что изменение активности фермента имело место лишь в тех случаях, когда клиническая картина характеризовалась наличием галлюцинаций. Правда, Horwitt и сотр. (1957) не обнаружили существенного различия в содержании церулоплазмина в крови душевнобольных и здоровых людей, а Martens с сотр. (1959) после внутривенного введения больным шизофренией больших доз церулоплазмина наблюдали даже уменьшение выраженности психоза. Кроме того, ряд авторов описали повышение активности фермента при других патологических состояниях, в том числе при заболеваниях

печени, хрониосепсисе, карциноматозе и др. (Б. И. Гехт, 1961; Gubler с сотр., 1953; Markowitz с сотр., 1955; Ravin, 1956; Scheinberg с сотр., 1958; McDonald, 1958). Таким образом, специфичность изменений содержания церулоплазмина в крови подвергается сомнению. В связи с этим выдвинуто предположение, что церулоплазмин не является причиной возникновения психотических реакций; его возможная роль может заключаться в способствовании детоксикации избытка адреналина (Smythies, 1959). Нельзя также не указать на данные Nakajima (1961), показавшего, что церулоплазмин способен инактивировать серотонин. Heath, Leach (1962), обобщая имеющиеся данные, пишут, что «глава о роли церулоплазмина никоим образом не закрыта».

Интересны сообщения Heath и сотр. (1958—1961), выделивших из сыворотки крови больных шизофренией другой токсический фактор — тараксеин, представляющий собой медьсодержащий глобулин, функционирующий как фермент оксидаза в случае нарушения обычной системы ферментов окисления. Появление тараксеина в крови, по данным указанных авторов, а также по материалам Л. Б. Меклера и сотр. (1958), Melander, Martens (1958), может явиться причиной возникновения психоза. Введение тараксеина в кровь здоровым людям приводило к затруднению мышления, оторванности от окружающей среды, деперсонализации, состоянию возбуждения, возникновению галлюцинаций. С. Н. Брайнес с сотр. (1959), выделившие тараксеин из крови психических больных, полагают, что это вещество может быть так же, как и церулоплазмин, ферментным белком (оксидазой). Токсическая роль тараксеина не представляется указанным авторам окончательно доказанной. Значение тараксеина в развитии лизергинового психоза остается не выясненным.

Dixon (1968) провел фармакологический анализ двигательного возбуждения и нарушенного поведения, наблюдавшихся у крыс под влиянием ДЛК. При этом было установлено, что действие ДЛК ослаблялось α- и β-адреноблокаторами, α-метилпаратирозином, ингибирующим синтез пирокатехиновых аминов, и, в меньшей степени, дисульфирамом, тормозящим превращение дофамина в норадреналин. На основании полученных данных был сделан вывод, что действие ДЛК на поведение, хотя бы частично, осуществляется через медиацию катехоламинов.

Подводя итоги данным, относящимся к роли нарушений обмена пирокатехинаминов в возникновении психозов, следует прийти к заключению, что данная проблема требует дальнейшей разработки. Учитывая важное значение адреналина и норадреналина в функционировании центральной нервной системы, подчеркнутое Dell, Bonvallet (1958) и Levy

(1962), возможное значение этих аминов в нормальной и патологической психической деятельности кажется вполне вероятным.

Hoffer (1957), а также Pfeiffer, Jenney (1957) выдвинули на первый план в патогенезе психозов роль нарушений ацетилхолинового обмена. Biel (1960) также придает решающее значение ацетилхолину как нейрогормону. По его представлению, действие психофармакологических средств может быть объяснено нарушением баланса между симпатической и парасимпатической системами. Гипотеза основана прежде всего на физиологической роли системы ацетилхолин — холинэстераза для функционирования центральных и периферических отделов нервной системы (М. Я. Михельсон, 1948; М. Я. Михельсон с сотр., 1957; Мак-Ильвейн, 1962; Feldberg, 1957).

Нельзя исключить, что нарушение ацетилхолиновой функции может быть вторичным — в результате нарушений адреналового обмена, тем более, что адренохром, например, обладает антихолинэстеразными свойствами. Следует учесть также мнение Aprison (1960) о возможном взаимодействии между системами ацетилхолин — холинэстераза и серотонин — моноаминоксидаза. Во всяком случае, Fried, Antopol (1957), обнаружив угнетение псевдохолинэстеразы сыворотки крови человека под влиянием серотонина, ДЛК и резерпина, пришли к малообоснованному заключению о существовании связи между некоторыми сторонами центрального действия данных препаратов с ингибированием холинэстеразы мозга. Взаимоотношения между серотонином и системой ацетилхолин — холинэстераза рассматриваются также Hoffer, Osmond (1955), Aprison с сотр. (1962), Zejmalova, Votava (1962).

Thompson и сотр. (1955) установили, что ДЛК угнетает не только ложную холинэстеразу, но и истинную холинэстеразу эритроцитов и мозга, однако выводы указанных авторов были сделаны на основании опытов in vitro при использовании достаточно высоких концентраций ДЛК. По данным Goldberger (1961), который пользовался гистохимической техникой, ДЛК угнетает истинную холинэстеразу только в коре мозга, причем этот эффект наиболее выражен в области laminae ganglionaris. Подобная точка зрения не является общепринятой. Так, Lajtha (1958), Smith, Walaszek (1962) утверждают, что под влиянием ДЛК имеет место ингибиция лишь ложной холинэстеразы. Pope (1952) наблюдал увеличение холинэстеразной активности мозга под влиянием ДЛК.

Подводя итоги приведенным материалам, следует констатировать отсутствие убедительных данных, свидетельствующих о связи психотомиметического эффекта ДЛК с угнетением активности холинэстеразы, тем более, что клиническая картина психозов не может быть объяснена только избыточным накоплением ацетилхолина.

Таким образом, существующие биохимические концепции патогенеза лизергинового психоза могут пока быть оценены лишь как более или менее вероятные гипотезы, требующие дальнейших экспериментальных доказательств.

ЛЕЧЕНИЕ ПСИХОЗОВ, ВЫЗВАННЫХ ПСИХОТОМИМЕТИКАМИ

Существование различных и во многом противоречивых гипотез о механизме действия психотомиметических препаратов не могло не отразиться на терапии экспериментальных психозов. К сожалению, вопросы лечения в современной психиатрии еще далеки от разрешения, хотя за последние годы в этом отношении достигнуты несомненные успехи. Известно, что рациональная терапия психозов должна идти как по линии изыскания и ликвидации причины болезни, так и по пути воздействия на организм в целом для изменения его реактивности. Именно по второму пути, а также по пути воздействия на отдельные симптомы, вне зависимости от их нозологической принадлежности, направлено действие большинства препаратов, используемых в психиатрической практике.

Лечение психозов, вызванных антихолинергическими препаратами

Терапия психозов, вызванных холинолитиками, мало разработана. Н. А. Борисова (1959), наблюдавшая 17 случаев атропинного психоза, смогла предложить в качестве лечебных мероприятий введение морфина в сочетании с обычными дезинтоксикационными средствами (внутривенное введение глюкозы, подкожное введение физиологического раствора). В. П. Челмакина (1963) присоединила к этим рекомендациям переливания крови.

Ю. Н. Успенский и сотр. (1961) в опытах на собаках выявили положительное влияние аминазина на высоте острой атропинной интоксикации. Однако материалы авторов показывают, что под влиянием аминазина животные засыпали, а нормализация состояния происходила лишь через 2—3 дня. Если учесть, что спонтанное восстановление высшей нервной деятельности при отравлении атропином наблюдается раньше, то к выводу авторов о положительном влиянии аминазина нужно отнестись критически. Отсутствие влияния аминазина

на электрофизиологические эффекты холинолитиков отметил Bradley (1964).

В опытах на кроликах обнаружен антагонизм вагусного (парасимпатического) эффекта атропина и иеостигмина. Однако этот антагонизм выявлялся лишь в опытах с применением малых доз атропина и не обнаруживался при введении больших доз (Landle с сотр., 1964). Этот вывод был подтвержден Landle с сотр. при испытаниях на изолированном предсердии крыс, на мышах при изучении биоэлектрической активности блуждающего и диафрагмального нерва. Простигмин в дозе 0,5 *мг* был использован Bonard (1967) для купирования психоза, вызванного глазными каплями, содержавшими скополамин.

Г. Н. Сибиряков (1966) установил, что прозерин не устраняет вызванных атропином поведенческих изменений у собак.

В последние годы появились сообщения о попытках с помощью различных средств купировать вегетативные и психопатологические нарушения, развившиеся при интоксикациях дитраном.

Использование аминазина при этих психозах оказалось безуспешным. Более того, Brown и сотр. (1966) обнаружили усиление действия дитрана после введения аминазина. Эти авторы показали, что внутривенное введение аминазина (в дозе 1 *мг/кг*) через 30 *мин* после внутривенного введения дитрана (в дозе 0,5 *мг/кг*) резко ухудшает состояние подопытных собак, нередко вызывая у них коматозные состояния. Попытка Itil (1966) использовать аминазин для купирования дитранового психоза у людей также привела к развитию коматозного состояния. Brown и сотр. не выявили заметного влияния в подобных опытах имипрамина (в дозе 1 *мг/кг*), но обнаружили антагонистическое действие 10-ацетилиохимбина (в дозе 1 *мг/кг*) и дифенил-2-(пиперидил)-циклопропилметанола (в дозе 10 *мг/кг*).

Gershon и сотр. (1965), проводя лечение дитраном 33 больных различными психозами, сделали попытку исследовать действие некоторых препаратов на клинику дитрановой интоксикации. Через 30 *мин* после введения дитрана в дозе 0,05 *мг/кг* вводились аминазин, иохимбин, имипрамин и промазин. Авторы заключили, что аминазин и промазин потенцируют терапевтический эффект дитрана — при этом значительно оживлялись воспоминания психотравмирующих ситуаций. Иохимбин проявил себя как антагонист дитрана, в то время как применение имипрамина было неэффективным.

О лечении психозов, вызванных бенактизином у психически полноценных лиц, сообщают Voiteshovsky и соавт. (1966). Применяя бенактизин в дозах 15—70 *мг*, авторы у 17 человек наблюдали развитие психоза, симптомы которого частично устранялись 5-окситриптофаном или предварительным приемом триптамина. Введение эзерина не изменяло картины психоза. И. И. Барышников (1966) показал, что предварительное введение 5-гидрокситриптофана препятствовало угнетающему влиянию холинолитика пентафена на пищевые и оборонительные условные рефлексы.

Таким образом, пока нет фактов, позволяющих опровергнуть утверждение Forrer (1956) об отсутствии антидота при атропинных интоксикациях, сопровождающихся расстройствами психики.

Определенный интерес представляют данные о применении тетрагидроаминоакридина при психозах, вызванных психотомиметиками-холинолитиками. Препараты из ряда аминоакридинов известны давно как бактерицидные средства. Albert, Gledhill синтезировали в 1945 г. такрин (тетрагидроаминоакридин), который используется в хирургии для усиления действия курареподобных препаратов и морфина, а также применяется при лечении алкоголизма (Stone с сотр., 1961; Stevenson, 1965; Benveniste с сотр., 1967). Некоторые фармакологические свойства такрина изучены Hügin (1962), Kaul (1962), Lande, Porter (1963).

Gershon (1960) применил такрин для лечения экспериментального психоза, вызванного дитраном. По данным Gershon, внутривенное введение такрина в разгар психотических расстройств вызвало быстрое восстановление мышечного тонуса, а также привело к исчезновению галлюцинаций и других расстройств психики.

Biel (1960), Biel с сотр. (1961, 1962), Neubauer с сотр. (1966) также сообщили об успешном использовании такриаа при психозах, вызванных дитраном. Кстати, Neubauer и сотр. (1966), исследовавшие действие такрина на людей и животных, пришли к выводу, что при изыскании антагонистов по отношению к психотомиметикам предпочтительнее использовать собак, так как получаемые при этом экспериментальные данные подтверждаются при клинических наблюдениях.

Судя по материалам Dyrberg с сотр. (1962), действие такрина кратковременно. Пока имеются лишь единичные наблюдения над лечебным действием такрина, однако они привлекают внимание. Окончательное суждение об эффективности такрнна может быть сделано лишь на основании более длительных исследований. Терапевтический эффект такрина, по-видимому, связан с его способностью обратимо ингибировать холинэстеразу. Принципиальная возможность купировать действие центральных холинолитиков с помощью антихолинэстеразных веществ была показана в работах Н. В. Саватеева (1957), Е. К. Рожковой (1957), Н. Н. Аносова (1968) и др.

Действие дитрана может быть снято и введением другого ингибитора холинэстеразы — галантамина (Г. И. Мильштейн, 1968). В то же время, по данным Lang и сотр., эзерин и неостигмин устраняют только периферические эффекты дитрана.

Лечение лизергиновых психозов

Большинство попыток лечения экспериментального психоза, вызванного ДЛК, исходит из положения, выдвинутого Lippman, Wrigth, Perry (1957) о том, что психолептики действуют как фармакологические ингибиторы галлюциногенов. Это положение особенно четко в последнее время сформулировал Delay (1967).

Недавно Marrazzi (1967) попытался схематически представить лечебную роль транквилизаторов, исходя из представления, что механизм действия психотомиметиков связан с нарушением синаптического равновесия. По мнению Marrazzi, психотомиметики вызывают дефект адаптации, или гетеростазис, что и приводит к психозу, тогда как транквилизаторы способствуют восстановлению гомеостазиса и нормализуют психическое состояние.

Наиболее изученным нейролептиком является аминазин [(α-диметиламинопропил)-2-хлорфенотиазин гидрохлорид]. Фармакологические особенности препарата, описанные М. Д. Машковским, С. С. Либерманом, А. И. Полежаевой (1955) и Killam (1959), позволяют прийти к заключению, что аминазин оказывает не только нейролептический и транквилизирующий, но и седативный эффект, который, возможно, связан с вмешательством аминазина в обмен катехоламинов (Brodie, Shore, 1959).

Giberti, Grigoretti (1959), изучив вначале психопатологические изменения, возникшие у 15 больных после приема ДЛК в дозе 0,06—0,15 *мг*, затем в течение нескольких дней вводили им аминазин в дозе 200—600 *мг*. На фоне действия аминазина повторный прием ДЛК в прежней дозе приводил к развитию психоза, выраженность которого была меньшей как в отношении общей длительности, так и разнообразия симптомов. К сожалению, авторы игнорировали известные факты о том, что повторное введение ДЛК само по себе способствует развитию толерантности. Isbell (1956) вводил аминазин в дозе 50—100 *мг* за 30 *мин* до приема 0,04—0,06 *мг* ДЛК. При этом автор наблюдал незначительное снижение интенсивности реакции на ДЛК. Внутримышечное введение 25 *мг* аминазина с лечебной целью через 90 *мин* после приема ДЛК оказывало такой же эффект. Schwarz и сотр. (1955) успешно использовали аминазин для купирования лизергинового психоза; они предположили, что эффект препарата связан с блокирующим влиянием на систему гипоталамуса. Купирующее влияние аминазина на психоз, вызванный ДЛК, обнаружили Hoch (1955), Isbell, Logan (1957), Schwarz с сотр. (1956), Martin (1957).

В то же время Monroe, Heath, Mickle (1952), Liewellyn (1957), Murphree (1962), Dille, Elder (1962) считают, что аминазин оказывает влияние только при профилактическом введении. Clark, Bliss (1957) отрицают какое-либо воздействие аминазина на течение лизергинового психоза, а Abramson (1956) даже утверждает, что действие аминазина и ДЛК потенцируется.

Блокирующий эффект аминазина по отношению к вегетативным феноменам, сопровождающим лизергиновый психоз, обнаружили Malitz с сотр. (1958), вводившие внутривенно 10—50 *мг* аминазина через 60—90 *мин* после приема ДЛК. Nakajima и сотр. (1964), изучавшие влияние предварительного введения тиоридазина, аминазина и резерпина на интоксикацию ДЛК (вызываемую дозой 0,05 *мг/кг*) у кроликов, смогли установить, что указанные препараты, введенные внутривенно (в дозах соответственно 5—10, 5 и 2,5 *мг/кг*), уменьшают или устраняют обычно возникающие при действии ДЛК мидриаз, экзофтальм и возбуждение.

Ray, Marrazzi (1960, 1961) в опытах на крысах выявили наличие конкурентного торможения между аминазином и ДЛК, выражавшегося в ослаблении реакции животных на ДЛК при профилактическом введении малых доз аминазина (0,03 *мг/кг*). В то же время более высокие дозы транквилизатора (1 *мг/кг*) оказывали противоположный эффект. Key (1961) в опытах на кошках обнаружил, что аминазин и ДЛК оказывают противоположное влияние на порог энцефалографической реакции пробуждения, вызываемой звуковым раздражителем.

В опытах на собаках одновременное внутривенное введение ДЛК и аминазина приводило к тому, что на ЭЭГ не выявлялись характерные для ДЛК изменения. В опытах Е. и К. Killam (1958) аминазин устранял изменения вызванных потенциалов при отравлении кошек ДЛК.

По данным Isbell (1959), аминазин может оказывать эффект только при внутримышечном введении, тогда как прием препарата внутрь не оказывает влияния на течение лизергиновой интоксикации. Г. И. Мильштейн и сотр., изучавшие в экспериментальных условиях взаимоотношение ДЛК и аминазина, использовали в качестве теста время нормализации высшей нервной деятельности собак и обезьян, подвергшихся воздействию ДЛК.

Аминазин, испытанный в дозах от 1 до 5 *мг/кг*, не оказывал существенного влияния на течение интоксикации ДЛК у собак и заметно замедлял восстановление нарушений условнорефлекторной деятельности у обезьян.

Другим препаратом, использовавшимся для терапии лизергинового психоза, является френквел (азациклонол), представляющий собой 2-(4-пиперидил)-бензгидрол гидрохлорид. Впервые Fabing (1955) сообщил, что психотическая симптоматика, вызванная у людей ДЛК, может быть предупреждена предварительным введением френквела. Rinaldi, Himwich (1955) и Himwich (1955 и 1956) в опытах на кроликах установили, что введение френквела в дозе 12—24 *мг/кг* довольно быстро (через 2—10 *мин*) снимает изменения ЭЭГ, вызванные ДЛК.

Brown, Feldman, Braun (1955), а также Brown (1957), проводившие фармакологическое изучение френквела на мышах, крысах, кошках и собаках, обратили внимание на то, что эффект препарата зависит от дозировки: в малых дозах он является депрессантом, а в больших — стимулятором. К. Лос (1963) даже считает френквел специфическим антидотом при лизергиновой интоксикации. Взаимодействие френквела и ДЛК изучалось Himwich (1955—1956), Peters, Vonderahe (1956).

В то же время Malitz, Wilkens, Glusman, Hoch (1958) не обнаружили четкого блокирующего действия френквела по отношению к психотическому эффекту ДЛК у людей, а Isbell (1956, 1957), Elder с сотр. (1957), Wikler (1957), Fazio, Giberti (1961) утверждают, что френквел вовсе не является антидотом ДЛК.

Woolley, Shaw (1954) в опытах на мышах сделали попытку использовать с лечебными целями серотонин, который, однако, оказался неспособным ликвидировать действие ДЛК. Эта неудача может быть объяснена прежде всего тем, что серотонин не проникает через гемато-энцефалический барьер (Gessa с сотр., 1962). Кроме того, по данным Stacoy (1959), даже введение серотонина в систему кровообращения мозга не повышает его содержания в тканях мозга в связи с тем, что клетки нервной системы плохо адсорбируют экзогенный серотонин.

В экспериментальных работах Г. И. Мильштейна (1966), а также Р. А. Ивановой с сотр. (1967) было показано, что мексамин, обладающий, по данным М. Д. Машковского с сотр. (1962, 1963) и П. Г. Жеребченко (1964), свойствами серотонина, но проникающий через гемато-энцефалический барьер, достаточно успешно купирует нарушения высшей нервной деятельности мышей и собак, вызванные введением ДЛК. При этом было показано, что введение мексамина сопровождалось значительным увеличением серотониноподобной активности крови через 15—30 *мин*. В мозгу собак через 1 *ч* после введения мексамина уровень серотониноподобной активности оказался достоверно выше, чем у контрольных животных.

Введение собакам резерпина через 15 *мин* после ДЛК на фоне полного срыва поведенческого навыка существенно укорачивало длительность воздействия этого психотомиметика. В то же время профилактическое введение резерпина за час до ДЛК заметного влияния на эффект последнего не оказывало, а введение предшественника серотонина — 5-окситриптофана — не только не укорачивало, но в ряде опытов удлиняло действие ДЛК.

Полученные результаты позволяют высказать предположение о необходимости при лечении лизергинового психоза обеспечить прежде всего повышение уровня не общего, а свободного серотонина.

Hoch (1956) применял для терапии лизергинового психоза у людей внутривенное введение амитал-натрия в дозе 200—500 *мг* и первитина в дозе 20—40 *мг*. Такая комбинированная терапия не давала полной нейтрализации действия ДЛК, но приводила к сокращению длительности психоза с 9—10 до 2—3 *ч*. Hoch, однако, указывает, что по эффективности амитал и первитин уступают аминазину.

Bente, Itil (1959) считают, что барбитураты и ДЛК являются антагонистами в отношении влияния на ЭЭГ. Определенный антагонизм ДЛК и морфина был показан Dhawan, Gupta (1959), а также Gupta с сотр. (1968).

Использование амфетамина с терапевтической целью привело к усилению симптоматики, вызванной ДЛК (Balestrieri, 1957). К тому же, введение амфетамина само по себе может привести к развитию психоза (Herman, Nagler, 1954).

Isbell, Logan, Miner (1959) пришли к выводу, что предварительное введение скополамина (агента, блокирующего действие ацетилхолина), феноксибензамина (оказывающего блокирующий эффект на адренергическую систему) и антагониста серотонина (1-бензил-2-метил-5-метокситриптамина) не влияет на характер психических нарушений, возникающих под влиянием ДЛК, тогда как Elder (1964) указывает на положительный эффект феноксибензамина.

Известный интерес представляют данные Agnew, Hoffer (1955), использовавших для терапии лизергинового психоза никотиновую кислоту. По мнению авторов, внутривенное введение 200 *мг* никотиновой кислоты обрывает лизергиновый психоз.

Анализ историй болезни, приведенных в цитируемой работе, не позволяет считать этот вывод окончательным, так

как из 5 изученных случаев в одном эффект не наблюдался, а в остальных четырех оказались резистентными некоторые существенные симптомы психоза. Тем не менее, Durant (1960) считает никотиновую кислоту весьма эффективным средством лечения ДЛК-психозов у людей. Профилактический прием никотиновой кислоты либо не оказывал влияния, либо усиливал явления, вызванные ДЛК. Р. А. Ивановой с сотр. (1964) было показано, что никотиновая кислота, действительно, способствует нормализации поведения собак, подвергшихся воздействию ДЛК, и приводит к устранению некоторых биохимических сдвигов, развивающихся под влиянием ДЛК (повышение оксидазной активности крови и скорости окисления адреналина).

Достаточно сильными средствами, предупреждающими интоксикацию ДЛК, считаются 5-гидрокситриптофан (в дозе 25—60 *мг*) и преднизон (в дозе 10—30 *мг*) (Pare, La Brosse, 1963; Abramson, Sklarofsky, 1960).

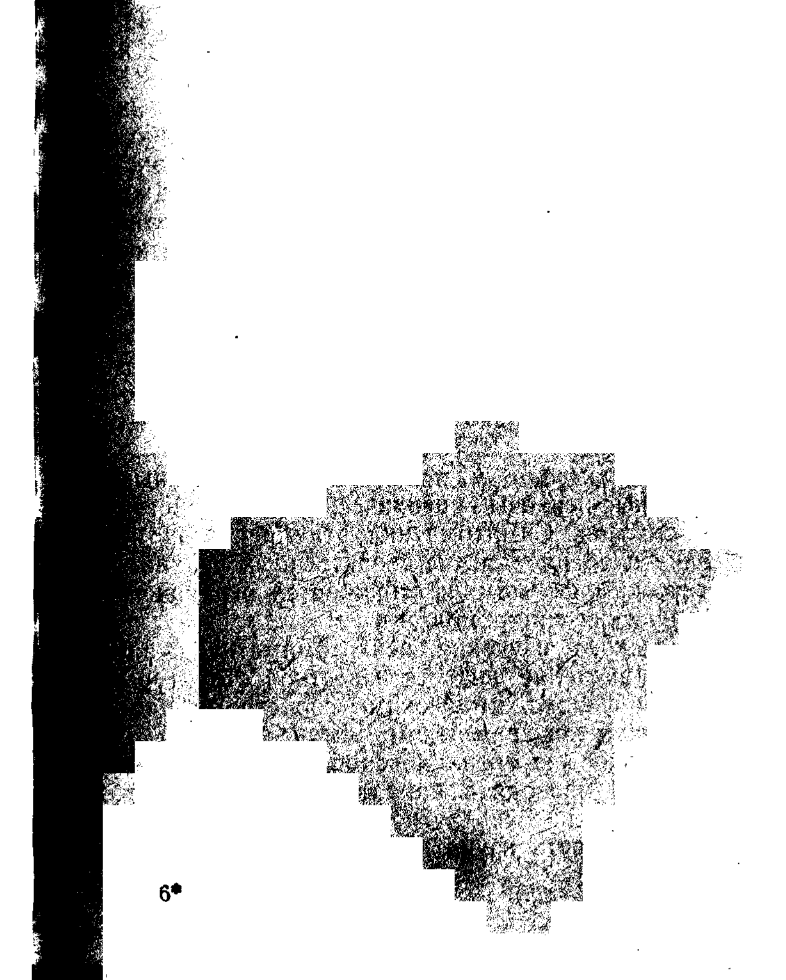
Попытки использовать N-ацетилнейраминовую кислоту для купирования действия ДЛК оказались безуспешными (Eldredge с сотр., 1963).

Widroe (1968) рекомендует для лечения лизергиновых психозов применять психофармакологические препараты фенотиазинового ряда, преимущественно кампазин (по 10—25 *мг* 3—4 раза в день, в течение 10 дней) и когентин (по 2 *мг* в день).

Г. В. Столяровым (1964) изучались особенности интоксикации ДЛК при условии предварительного введения ипразида (1-изоникотинил-2-изопропилгидраин) и ипразида в сочетании с резерпином. Основанием для подобного исследования, видимо, явилась способность ипразида угнетать моноаминоксидазу. Исследовав влияние ДЛК на 12 больных шизофренией, автор пришел к выводу, что предварительно введенный ипразид в дозе 25 *мг* (3 раза в день в течение 3 дней) не изменяет картины психоза. В случае, когда введению ДЛК предшествовал прием ипразида (в упомянутых дозах) с резерпином (0,25 *мг* 3 раза . день в течение 3 дней), отмечался длительный латентный период в развитии психотического состояния, без заметного изменения интенсивности самого психоза.

Приведенные данные позволяют прийти к заключению, что вопрос о терапии лизергинового психоза нельзя считать решенным, хотя существуют препараты, применение которых может быть рекомендовано (никотиновая кислота, мексамин и, в меньшей степени, аминазин).

Заканчивая изложение данных о лечении экспериментальных психозов, необходимо подчеркнуть, что следует различать медикаменты — антагонисты психотомиметиков и симптоматические лекарственные препараты. В свою очередь лечебные средства — антагонисты можно разделить на антагонисты, полностью устраняющие проявления интоксикаций, в том числе психотические расстройства, и симптоматические антагонисты, облегчающие состояние исследуемого за счет ликвидации какого-либо компонента или симптома интоксикации (например, за счет снятия вегетативного компонента реакции, улучшения сознания и т. д.). Совершенно очевидно, что лечение интоксикаций психотомиметиками требует применения в необходимых случаях по соответствующим показаниям сердечно-сосудистых, дыхательных и иных симптоматических средств.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В предлагаемой книге изложены основные вопросы, связанные с экспериментальным и клиническим изучением психотомиметических препаратов. Ряд сторон действия этих веществ до настоящего времени остается малоизученным. Прежде всего это относится к механизму действия психотомиметиков. Дальнейшие исследования в этом направлении весьма сложны, ибо проблема химических подходов к раскрытию основ деятельности высших отделов центральной нервной системы и, в конечном счете, сущности психической деятельности и ее нарушений является той областью, где полет фантазии далеко опережает фактические познания и современные методические возможности (В. А. Энгельгардт, 1959).

Следует подчеркнуть ценность экспериментальных исследований психотомиметиков на животных. Психотомиметики в дозах, близких к тем, которые вызывают психотические расстройства у людей, приводят к заметным изменениям поведения животных, а также ряда электрофизиологических и биохимических показателей.

При изучении психотомиметической активности различных веществ на животных весьма важны как адекватный выбор вида животного, так и репрезентативность применяемых экспериментальных методов и тестов. Сравнительные фармакологические данные позволяют рекомендовать в качестве основных экспериментальных объектов собак. Весьма полезны и наблюдения, проведенные на обезьянах. В то же время специфическая направленность действия психотомиметиков заставляет рассматривать все заключения, сделанные на основании опытов на животных, как предварительные. Характеристика истинной психотомиметической активности препаратов может быть получена только в процессе изучения их действия на людей.

Психотомиметики вызывают у психически полноценных людей интоксикационные психозы — психические расстройства типа экзогенных психозов. Симптоматика этих психозов не имеет специфических особенностей, не свойственных психиатрическим нозологическим формам, и выражается ограниченным числом психотических синдромов.

Ценность клинического изучения психотомиметиков заключается в том, что введение веществ известной структуры с хорошо изученными физико-химическими свойствами дает возможность наблюдать за развитием интоксикационного психоза, последовательностью возникновения психопатологической симптоматики и проводить параллельно биохимические, электрофизиологические и другие исследования. При этом появляется возможность изучать особенности действия

Таблица 18

Основные клинические различия отравлений ДЛК и центральными холинолитиками

Клинические проявления	ДЛК	Холинолитики
Основная симптоматика:		
речевой контакт	Возможен (на высоте интоксикации затруднен)	Резко затруднен (на высоте интоксикаций невозможен)
ориентировка в личности	Сохранена	Чаще нарушена
ориентировка в окружающем	»	» »
ориентировка в месте и времени	»	» »
сознание	На высоте интоксикации сноподобное состояние, реже делирий	Делириозное, сменяющееся сопором и комой
расстройства восприятий	Иллюзии, галлюцинации, воспринимаемые как посторонние явления. Психосенсорные нарушения	Галлюцинации (поведение может быть обусловлено ими)
речь	Нет резких затруднений	Резко затруднена, часто бессвязна
эмоции	Эйфория, дурашливость, депрессия, слабодушие	Страх, тревога, ужас
двигательная активность	Возможны заторможенность и возбуждение	Возбуждение
память	Не нарушена	Чаще полная или частичная амнезия
Соматические и неврологические нарушения	Нерезкое расширение зрачков. Потливость. Усиление слезоотделения и саливации. Тахикардия. Нерезкое повышение артериального давления	Широкие зрачки с вялыми реакциями при аккомодации и конвергенции. Сухость слизистых оболочек. Тахикардия. Повышение сухожильных рефлексов
Особенности действия малых доз	Вызывают индивидуальную реакцию	Вызывают индивидуальную реакцию
Особенности действия больших доз	То же	Вызывают стереотипную реакцию у психически здоровых и душевнобольных
Особенности состояния при повторных введениях	Появление резистентности	Появление повышенной восприимчивости
Влияние окружающей обстановки	Влияет на симптоматику	Не влияет на симптоматику
Различия в реакциях психически здоровых и душевнобольных	Имеются	Не имеются

психотомиметических веществ в зависимости от дозировки, состояния организма, а также оценивать результаты экспериментов на животных и проводить эволюционно-фармакологические сопоставления.

Существуют два основных типа экспериментальных интоксикационных психозов. Первый тип является результатом воздействия центральных холинолитиков (например, производных гликолевой кислоты), а второй — препаратов лизергиновой кислоты. Основные клинические отличия двух типов этой группы психозов приведены в табл. 18.

Наиболее важное клиническое отличие заключается в том, что интоксикация холинолитиками «отодвигает» личностные особенности психически здоровых людей и психотическую симптоматику душевнобольных и делает тем самым клиническую симптоматику интоксикационного психоза маловариабельной. Интоксикация препаратами лизергиновой кислоты ведет к «переплетению» симптомов модельного психоза с личностными особенностями здоровых людей и психотической симптоматикой душевнобольных, что и ведет к значительной вариабельности клинических проявлений лизергинового психоза.

По мнению большинства исследователей, отравление производными лизергиновой кислоты ведет к развитию психозов, характеризующихся значительно большей «эндогенностью» симптоматики, чем отравление препаратами гликолевой кислоты.

При применении психотомиметиков может развиться ряд осложнений и неблагоприятных последствий. Так, под влиянием ДЛК возникают состояния сильного возбуждения, затяжные реакции страха и шизофреноподобные проявления, параноидность, а также спонтанные рецидивы модельного психоза.

С расширением употребления ДЛК растет и число таких описаний: в 1960 г. в США было опубликовано 6 наблюдений, а в 1966—1967 гг. — 158 (Smart, 1967; Robbins с сотр., 1967). Вероятность неблагоприятных реакций возрастает в случае приема ДЛК детьми (Milman, 1967). Большинство осложнений и неблагоприятных последствий от применения ДЛК имеет место в случаях употребления этого препарата без врачебного контроля. Поэтому применение психотомиметиков даже в клинических условиях требует осторожности и специальной подготовки врачей.

Имеются публикации о хромосомных повреждениях, вызванных ДЛК, а также указание на ДЛК как на тератогенное средство (Cohen, 1960, 1965, 1967; Cohen с сотр., 1962, 1963, 1967; Nielsen с сотр., 1968; Rossi, 1968; Irwin, Egozcue, 1967; Alexander с сотр., 1967; Auerbach, Rugowski, 1967; Geber, 1967).

Таким образом, имеются все основания согласиться с выводами Hirschorn и Cohen (1967) о том, что истинные последствия применения ДЛК пока еще невозможно полностью определить.

Подобные эффекты психотомиметиков — производных гликолевой кислоты в литературе не описаны.

Приведенные данные лишний раз доказывают необходимость дальнейшего экспериментального изучения психотомиметиков, определения безопасных дозировок и совершенствования методик применения существующих препаратов.

В настоящее время психотомиметики не могут быть рекомендованы для широкого клинического использования. Однако, исходя из сообщений Heymans, Schaerdryver (1964), Leuner (1966, 1968), Rossiter (1966) о том, что психотомиметики обладают способностью обострять хронические, вялотекущие психозы и делать их, таким образом, более «податливыми» для активной терапии, применение некоторых психотомиметических препаратов, очевидно, перспективно в психиатрической клинике.

Всестороннее изучение действия препаратов с психотомиметической активностью способствует развитию физиологии и патофизиологии центральной нервной системы и помогает разрешению проблем психофармакологии, экспериментальной, теоретической и практической психиатрии.

ЛИТЕРАТУРА

Авруцкий Г. Я. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М., 1964.
Аничков С. В. и Денисенко П. П. В сб.: Фармакология иовых седативных средств и их клиническое применение. Л., 1962, 5—16.
Аносов Н. Н. Лекарственное воздействие на холинергические процессы в иевропатологии. Л., 1968.
Анохина И. П. Физиол. журн. СССР, 1967, 53, 9, 1016—1025.
Арбузов С. Я., Александрова А. Е., Виноградов В. М., Фролов С. Ф. Фармакол. и токсикол., 1965, 28, 4, 405—409.
Асатиани В. С. Сообщ. АН ГССР, 1958, 20, 4, 423—427.
Баищиков В. М., Столяров Г. В. Журн. невропатол. и психиатр., 1959, 59, 2, 222—231.
Банщиков В. М., Столяров Г. В. Жури. невропатол. и психиатр., 1963, 63, 2, 295—303.
Банщиков В. М., Столяров Г. В. Жури. иевропатол. и психиатр., 1966, 66, 3, 464—468.
Барышников И. И. 21-е совещ. по проблемам высшей нервиой деятельности. М., 1966, 28.
Барышников И. И., Благовидова Л. М., Мильштейн Г. И. Фармакол. и токсикол., 1968, 4, 434—436.
Барышников И. И., Мильштейи Г. И. В сб.: Влияние токсических и лекарственных веществ на функцию холинергических структур. Л., 1970, 126—132.
Белов Д. М., Крылов С. С., Снегирев Е. А. Журн. высш. нерви. деят., 1962, 12, 5, 969—974.
Благовидова Л. М., Мильштейи Г. И. В сб.: Влияние токсических и лекарственных веществ на функцию холинергических структур. Л., 1970, 103—110.
Борисова Н. А. В сб. работ Ивановск. научного об-ва невропатологов и психиатров. Иваново, 1959, 337—343.
Бояджиева М., Жаблеиски А. Неврол. психиатр. нейрохир., 1966, 5, 4, 252—257.
Брайнес С. Н., Каверзнева Е. Д., Коржов В. А., Кучина Е. В. Вопросы эксперим. патологии. Ин-т психиатрии АМН СССР. М., 1959, 201—205.
Вавилова Н. М., Клявииа М. П., Образцова Г. А. 20-е совещ. по проблемам высшей нервиой деятельиости. Тезисы докладов. М., 1963, 45.
Воронин Л. Г. Анализ и сиитез сложных раздражителей у высших животиых. М., 1952.
Гамбург А. Л. Сов. мед., 1958, 9, 125—127.
Гехт Б. И. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1961, 2, 49—53.
Гиляровский В. А. Учение о галлюцинациях. М., 1949.
Гольдеиберг М. А. Психические расстройства при острых инфекциях и интоксикациях и учение об экзогенных типах реакций. Харьков, 1941.
Гольденберг М. А. В сб. трудов Новосибирск. мед. ин-та, т. 29. Новосибирск, 1957, 7—32.
Гольденберг М. А. В сб. трудов Новосибирск. мед. ин-та, т. 37. Новосибирск, 1961.
Давыдов Н. В. В сб. трудов Новосибирск. мед. ин-та, т. 29. Новосибирск, 1957, 53—57.
Давыдовский И. В. Проблемы причинности в медицине (этиология). М., 1962.
Денисенко П. П. IX съезд Всесоюзн. об-ва физиологов, биохимиков и фармакологов, т. 3. М., 1959, 209.
Денисенко П. П. Вестн. АМН СССР, 1960, 2, 20—29.

Денисенко П. П. В сб.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. М., 1962, 16—28.
Денисенко П. П. В сб.: Фармакология нейротропных средств. Л., 1963, 67—85.
Денисенко П. П. В сб.: Психофармакология и лечение нервиых и психических заболеваний. Л., 1964, 6—7.
Денисеико П. П Цеитральные холинолитики. М., 1965.
Денисенко П. П., Пратусевич Ю. М. Журн. невропатол. и психиатр. 1963, 4, 582—590.
Джагаров М. А. Сов. психоиеврол., 1935, 2, 53—60.
Жеребченко П. Г. Радиозащитные свойства индолилалкиламинов. Автореф. дисс. Л., 1964.
Закусов В. В. В сб.: Вопросы психофармакологии. М., 1967, 5—14.
Елизарова О. Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. М., 1962.
Иванов-Смолеиский А. Г. Опыт объективного изучения работы и взаимодействия сигнальных систем головного мозга. М., 1963.
Иванова Р. А., Ларичева К. А., Мильштейн Г. И. Журн. невропатол. и психиатр., 1962, 62, 9, 1359—1365.
Иванова Р. А., Мильштейн Г. И., Смирнова Л. Б., Фанченко Н. Д. Журн. невропатол. и психиатр., 1964, 64, 8, 1172—1176.
Иванова Р. А., Мильштейн Г. И., Смириова Л. Б., Фанченко Н. Д. Пат. физиол. и экспер. тер., 1967, 1, 73—75.
Ильюченок Р. А. Нейро-гуморальные механизмы ретикулярной формации ствола мозга, М., 1965.
Кокая Г. Я. Электрокардиограмма здоровых обезьян различных видов и возрастов. Автореф. дисс. 1958.
Короленко Ц. П. и Толкунов Б. Ф В сб. трудов Новосибирск. мед. ин-та, т. 29. Новосибирск, 1957, 47—52.
Крылов С. С., Снегирев Е. А. Материалы X Всесоюзной конф. фармакологов. Волгоград, 1962, 172—174.
Крылов С. С., Сиегирев Е. А. В сб.: Фармакология сердечио-сосудистых веществ. Киев, 1965, 125—133.
Крылов С. С., Сиегирев Е. А., Спринц А. М., Зоммер Е. А. В сб.: Фармакологии и химия. Киев, 1965, 169—170.
Кузнецов А. И. Труды ВМА им. С. М. Кирова, т. 42, Л., 1947, 197—203.
Кузиецов А. И. 7-й Всесоюзн. съезд физиологов, биохимиков и фармакологов. М., 1947, 675.
Кузнецов С. Г., Голиков С. Н. Синтетические атропиноподобные вещества. М., 1962.
Купалов П. С. и др. Ситуационные условные рефлексы у собак в норме и патологии. Л., 1964.
Купалов П. С., Селиванова А. Т. В сб.: Проблемы физиологии и патологии высшей нервной деятельиости, в. 3. Л., 1966, 132—151.
Лагутииа Н. И. Исследование центральных механизмов пищевых, оборонительных, ориентировочных и других рефлексов при прямом электрическом раздражении разных пунктов головного мозга. Автореф. дисс. Ростов-иа-Дону, 1954.
Лагутина Н. И. и др. Материалы XIV конф. физнологов юга РСФСР. Краснодар, 1962, 176—177.
Лагутина Н. И., Ларичева К. А., Мильштейн Г. И., Коркина Л. Н. Жури. высш. нервн. деят., 1963, 13, 4, 637—645.
Ладыгина-Котс Н. Н. Развитие психики в процессе эволюции. М., 1958.
Леонова Е. Ф. В сб.: Электрофизиология центральной нервной системы. Тбилиси, 1966, 183.
Линючев М. Н., Лукомская Н. Я. 19-е совещание по проблемам высшей иервной деятельиости (тезисы докладов, т. 1). Л., 1960, 200.

Линючев М. Н., Лукомская Н. Я., Михельсон М. Я. Фармакол. и токсикол., 1961, 24, 6, 659—664.
Линючев М. Н., Лукомская Н. Я., Михельсон М. Я., Саватеев Н. В., Щелкунов Е. Л. Тезисы докладов Всесоюзной конф. фармакологов. Тбилиси, 1960, 91.
Лос К. Синтетические яды. М., 1963.
Лысков Б. Д. Журн. невропатол. и психиатр., 1966, 66, 4, 612—614.
Маслов М. Н. IX съезд Всесоюзн. об-ва физиологов, биохимиков и фармакологов, т. 2. М., 1959, 173.
Машковский М. Д., Арутюнян Г. С. Фармакол. и токсикол., 1963, 26, 1, 10—16.
Машковский М. Д., Либерман С. С., Полежаев А. И. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 1, 14—22.
Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. Журн. невропатол. и психиатр., 1962, 10, 1508—1516.
Машковский М. Д., Рубцов М. В. В сб.: Фармакология сердечно-сосудистых веществ. Киев, 1965, 103—109.
Меклер Л. Б., Лаптева Н. Н., Лозовский Д. В. Журн. невропатол. и психиатр., 1958, 58, 6, 703—705.
Мильштейн Г. И. Фармакол. и токсикол., 1966, 6, 662—665.
Мильштейн Г. И. 21-е совещание по проблемам высшей нервной деятельности. Л., 1966, 199.
Мильштейн Г. И. Журн. невропатол. и психиатр., 1968, 68, 6, 913—915.
Мильштейн Г. И. Журн. эволюц. биох. и физиол., 1968, 4, 5, 443—448.
Мильштейн Г. И. В сб.: Влияние токсических и лекарственных веществ на функцию холинергических структур. Л., 1970, 118—125.
Мильштейн Г. И., Ларичева К. А. Фармакол. и токсикол., 1963, 26, 5, 753—756.
Мильштейн Г. И., Панов С. В. Журн. высшей нервн. деят., 1963, 13, 6, 1105—1107.
Мильштейн Г. И., Урманчеева Т. Г., Фуфачева А. А. Физиол. журн. СССР, 1963, 49, 2, 173—180.
Михельсон М. Я. Действие наркотиков на холинэстеразу. Л., 1948.
Михельсон М. Я. В сб.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, 9—24.
Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В. В сб.: Фармакология. Химиотерапевтические средства. Токсикология. Хеморецепция. М., 1969, 7—119.
Михельсон М. Я. Зеймаль Э. В. Ацетилхолин. Л., 1980.
Новлянская К. А. Журн. невропатол. и психиатр., 1931, 6, 55—62.
Норкина Л. Н. В сб.: Физиология и патология высшей нервной деятельности обезьян. Сухуми, 1960, 83—121.
Норкина Л. Н. Материалы конф. по биологии и патологии обезьян. Сухуми, 1961, 45.
Норкина Л. Н., Снегирев Е. А. Фармакол. и токсикол., 1966, 29, 5, 527—531.
Окуджава В. М. Сообщ. АН Груз. ССР, 1960, 24, 2, 213—216.
Орбели Л. А. Природа, 1933, 3—4, 77—86.
Орбели Л. А. Природа, 1938, 4, 34—43.
Орбели Л. А. Успехи совр. биол., 1942, 15, 3, 257—272.
Павлов И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных — условные рефлексы. Полное собр. трудов, т. 3. М.—Л., 1949.
Панов П. А. Журн. невропатол. и психиатр., 1970, 70, 2, 261—264.
Покровский А. А. Биохимия, 1961, 26, 2, 276—280.
Принципы доклинического испытания безопасности лекарственных веществ (доклад научной группы ВОЗ). ВОЗ, Женева, 1967, 29.
Рожкова Е. К. В сб.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, 34—40.

Рончевский С. П. Вопросы патофизиологии и клиники галлюцинаций. Л., 1941.
Рохлин Л. А., Тарасов Г. К. (ред.). Современные методы лечения психических заболеваний. М., 1961.
Рубинштейн С. Л. Методика экспериментальной патопсихологии. М., 1962.
Рыбаков П. Е. Атлас для экспериментально-психологического исследования. 1914.
Саватеев Н. В. В сб.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, 40—49, 49—54, 54—65.
Селиванова А. Т. 18-е совещание по проблемам высшей нервной деятельности. т. 1. Л., 1958, 131—133.
Селиванова А. Т. Материалы X Всесоюзн. конф. фармакологов. Волгоград, 1962, 321.
Селиванова А. Т. Журн. высш. нервн. деят., 1962, 2, 296—301.
Селиванова А. Т., Лазуко Н. Н. Фармакол. и токсикол., 1963, 26, 1, 3—7.
Сеченов И. М. Рефлексы головного мозга. Избранные труды. М., 1935.
Сибиряков Г. Н. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1966, 62, 12, 69—71.
Снегирев Е. А. Экспериментальные и клинические обоснования применения нейротропных средств (тезисы докладов). Л., 1963, 165—166.
Снегирев Е. А. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1964, 7, 4, 58—60.
Снегирев Е. А. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1964, 4, 58—60.
Снегирев Е. А., Сысоева А. Ф. В сб.: Вопросы физиологии и экспериментальной патологии. Сухуми, 1968, 273—285.
Столяров Г. В. Журн. невропатол. и психиатр., 1963, 63, 5, 762—766.
Столяров Г. В. Лекарственные психозы и психотомиметические средства. М., 1964.
Столяров Г. В. Журн. невропатол. и психиатр., 1966, 66, 10, 1571—1575.
Тимофеева А. С. В сб. трудов Новосибирск. мед. ин-та, т. 29. Новосибирск, 1957, 82—88.
Успенский Ю. Н., Раппопорт А. Я., Савчук В. И. Современные методы лечения психических заболеваний. Тезисы докл. на научно-практ. конф. в Рязани. М., 1961, 51.
Утевский А. М., Бару А. М. Журн. Всесоюзн. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, 1964, 9, 4, 374—380.
Файбисович М. Ф. Офтальм. журн., 1965, 6, 466—467.
Челмакина В. П. Труды Алма-Атинского мед. ин-та, т. 20. Алма-Ата, 1963, 118.
Чугунова С. И. Нейрофармакологический анализ сложной реакции избегания у собак. Автореф. дисс. М., 1968.
Чугунова С. Н. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1968, 65, 2, 52—55.
Шостакович В. В., Голубенко Е. П., Куликова Е. Ф., Погибко Н. И. Проблемы клинической и экспериментальной невропатологии и психиатрии. Харьков, 1936, 312—319.
Щелкунов Е. Л. 2-й Всеросс. съезд невропатологов и психиатров, 1967. М., 1967, 553—555.
Энгельгардт В. А. Успехи химии, 1959, 28, 9, 1011—1035.
Яровенко Н. Н. Журн. Всесоюзн. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, 1964, 9, 4, 448—455.
Яровенко Н. Н., Рябченко В. Ф., Бортник С. П. В сб.: Проблемы получения полупродуктов промышленного органического синтеза. Л., 1967, 156—158.

Abood L. G. The effect of pharmacologic agents on the nervous system. Baltimore, 1959, 384—396.
Abood L. G. J. Med. Pharmac. Chem., 1961, 4, 3, 469—481.

Abood L. G. Rec. Adv. Biol. Psychiat., 1966, 8, 119—125.
Abood L. G., Biel J. H. Int. Rev. Neurobiol., 1962, 4, 217—272.
Abood L. G., Biel J. H., Ostfeld A. M. Neuropharmacology, 1959, 433—445.
Abood L. G., Gibbs F. A., Gibbs E. Arch. Neurol. Psychiat., 1957, 77, 6, 643—645.
Abood L., Kimizuka H., Kogeness C., Biel J. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1963, 107, 3, 1139—1146.
Abood L. G., Koyama I., Kimizuka H. Nature, 1963, 197, 4865, 367—368.
Abood L., Meduna L. J. Nerv. Ment. Dis., 1958, 127, 6, 546—550.
Abood L. G., Ostfeld A. M. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1958, 97, 2, 483—486.
Abood L. G., Ostfeld A. M., Biel J. Arch. Int. Pharmacodyn., 1959, 120, 2, 186—200.
Abood L. G., Romanchen L. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 812—825.
Abood L. G., Smith C. M., Koyama I., Koketsu K. J. Neurochem., 1963, 10, 2, 95—111.
Abramson H. A. Proc. roundt. table on lysergic acid diethylamide and mescaline in experim. psychiat., 1956, 51—54.
Abramson H., Evans L. Science, 1954, 120, 3128, 990—991.
Abramson H. A., Gettner H. H., Hewitt M. P., Dean G. Nature, 1962, 4813, 320—321.
Abramson H. A., Sklarofsky B. Arch. Gen. Psychiat., 1960, 2, 1, 89—93.
Abramson H. A., Sklarofsky B., Baron M. O., Fremont-Smith N. Arch. Neurol. Psychiat., 1958, 79, 2, 201—207.
Abramson H. A., Sklarofsky B., Baron M. O., Gettner H. H. Arch. Neurol. Psychiat., 1957, 77, 4, 439—445.
Abramson H. A., Weiss B., Baron M. O. Nature, 1958, 181, 4616, 1136—1137.
Adey R. Bell F., Dennis B. Neurology, 1962, 12, 9, 591—602.
Adler F. Rev. med. Suisse rom., 1966, 86, 6, 410—419.
Aghajanian G. K., Bing O. H. Clin. Pharmacol. Ther., 1964, 5, 5, 611—614.
Agnew N., Hoffer A. J. Ment. Sci., 1955, 101, 422, 12—27.
Aguilar M. T. Acta Neurol. Belg., 1963, 63, 2, 114—131.
Akerfeldt S. Science, 1957, 25, 32, 117—119.
Albert A., Gledhill W. J. Soc. Chem. Industry, 1945, 64, 6, 169—172.
Alexander G. J., Miles B. E., Gold G. M., Alexander R. B. Science, 1967, 157, 3787, 459—460.
Altschule M. D. Arch. Industr. Health., 1959, 20, 4, 279—284.
Amure B. O., Ginsburg M. Brit. J. Pharmacol., 1964, 22, 3, 520—526.
Anastasopoulos G., Photiades H. J. Ment. Sci., 1962, 108, 452, 95—98.
Ansell G. B. Neuropsychopharmacology, 1959, 257—266.
Ansell G. B., Spanner S. Neuropsychopharmacology, 1961, 2, 458—464.
Anthony I. Biol. Med., 1952, 41, 5, 522—538.
Appel J. B., Freedman D. X. Biochem. Pharmacol., 1964, 13, 6, 861—869.
Appel J. B., Freedman D. X., Filby Y. M. Arch. Int. Pharmacodyn, 1967, 167, 1, 179—193.
Aprison M. H. Fed. Proc., 1960, 19, 1, 275—275.
Aprison M. H., Wolf M. A., Poulos G. L., Folkerth T. L. J. Neurochem., 1962, 9, Now.—Dec., 575—584.
Apter J. T., Pfeiffer C. C. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 508—514.
Arbit J. J. Appl, Physiol., 1957, 10, 2, 317—318.

Aresin L. Psychiat. Neurol. med. Psychol., 1960, 12, 3, 94—99.
Arnold O. H. Activ. Nerv. Super., 1967, 9, 1, 30—38.
Arnold O. H., Hofmann G., Löventhal H. L. Wien. Z. Nervenheilk., 1958, 15, 1—4, 15—27.
Aronson H., Watermann C. E., Klee G. D. J. Clin. Exp. Psychopath., 1962, 23, 1, 17—23.
Auerbach R., Rugowski J. A. Science, 1967, 157, 1325—1326.
Axelrod J. Science, 1961, 134, 3475, 343—343.
Axeldor J., Brady R. O., Witkop B., Evarts E. V. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 435—444.
Bachhawart B. K., Balasubramanian A. S., Basu D. K., Guha A., Pattabiraman T. N. J. Sci. Industr. Res., 1961, A20, 12, 694—699.
Bain J. A. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 459—467.
Baker J. P., Farley I. D. Brit. Med. J., 1958, 5109, 1390—1392.
Baldwin M., Lewis S. A., Bach S. A. Neurology, 1959, 9, 7, 469—474.
Baldwin M., Lewis S. A., Frost L. L. Perceptual a. Motor Skills, 1957, 7, 1, 45—45.
Balestrieri A. Neuropsychopharmacology, 1961, 2, 44—47.
Balestrieri A. Psychotropic drugs. 1957, 582—583.
Balestrieri A., Fontanari D. Neuropsychopharmacology, 1958, 438—448.
Baran L., Longo V. G. Therapie, 1965, 20, 3, 591—604.
Baran L., Longo V. G. Cls. Med. Press., 1965, 319—325.
Barratt E. S., Pray S. L. Exp. Neurol., 1965, 12, 2, 173—178.
Barron F., Jarvik M. E., Bunnell S. Sci. Am., 1964, 210, 4, 29—37.
Baruk H., Launay J., Berges J., Perles R., Conte T. Ann. med. psychol 1958, 116, 1, 127—134.
Barwig M., Novotuy S., Plavec J., Steininger E. Wien. klin. Wschr., 1962, 8, 135—138.
Baxter B. L. Arch. Int. Pharmacodyn., ther., 1966, 160, 2, 353—362.
Beaulnes A., Viens G. Rev. Canad. Biol., 1961, 20, 2, 215—220.
Benda P., Orsini F. Neuropsychopharmacology, 1961, 2, 339—350.
Benesova O. Activ. New Super., 1963, 5, 1, 1—3.
Benesova O., Bondanesky Z., Votava Z. Psychopharmacological methodes. 1963, 123—128.
Benoit J. C. Sem. hop. Paris, 1963, 39, 61, 2184—2190.
Benson W. M. Am. J. Ment. Defic., 1960, 65, 2, 172—181.
Bente D., Itil T. M. Psychopharmacology Frontiers, 1959, 319—323.
Bente D., Stoerger R., Tautz N. A. Arzneimittel. Forsch., 1966, 16, 2a, 231—233.
Bercel N. A., Travis L. E., Olinger L. B., Dreikurs F. Arch. Neurol. Psychiat., 1956, 75, 6, 588—611.
Berde B., Cerletti A. Helv. Physiol. Acta, 1956, 14, 3, 325—333.
Berde B., Gerletti A. Ztschr. ges. exp. Med., 1957, 129, 2, 149—153.
Bergen I. R., Norman E., Beisaw N. E. Fed. Proc., 1956, 15, 1, 15.
Berger I. R., Pennell R. B., Freeman H., Hoagland H. Arch. Neurol., 1960, 2, 2, 146—150.
Berlin L., Guthrie Th., Weider A., Goodell H., Wolff H. G. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 122, 5, 487—491.
Bertino J. R., Klee G. D., Collier D., Weintraub W. J. Clin. Exp. Psychopath., 1960, 21, 4, 293—299.
Biel L. H. Chem. Eng. news, 1960, 38, 50—52.
Biel J. H. Ann. Repts. Med. Chem., 1966. New York—London, 1967, 11—23.
Biel J. H. a. oth. J. Org. Chem., 1961, 26, 10, 4096—4103.
Biel J. H., Nuhfer P. A., Hoya W. K., Leiser H. A., Abood L. G. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 96, 1, 251—262.
Bilikiewicz T. u. a. Psychiat. Neurol med. Psychol., 1963, 15, 12, 449—455.

Bishop P. O., Field G., Hennessy B. L., Smith J. R. J. Neurophysiol., 1958, 21, 6, 529—549.
Bluler M. Neuropharmacology, 1959, 161—165.
Boardman W., Goldstone S., Lhamon W. Arch. Neurol. Psychiat., 1957, 78, 3, 321—324.
Boissier J. R. Therapie, 1958, 13, 6, 1074—1118.
Bonard E. C. Rev. med. Suisse rom., 1967, 87, 11, 832—834.
Borgstedt H. H., Emmel V. M., Benjamin J. A. Arch. Int. Pharmacodyn., 1966, 162, 2, 345—354.
Bovet D., Amorico L. C. R. Acad. Sci., 1963, 256, 18, 3901—3904.
Bovet D., Longo V. G. XX Intern. Physiol. Congress Abstr. rev., 1956, 306—429.
Bowers M. B., Goodman E. J. Nerv. Ment. Dis., 1964, 138, 4, 383—389.
Boyd E. Proc. round table on lysergic acid diethylamide and mescaline in experim. psychiatry, 1956, 57—59.
Boyd E. S. Fed. Proc., 1958, 17, 1, 352—352.
Boyd E. S. Arch. Int. Pharmacodyn., 1959, 120, 3—4, 292—311.
Boyd E. S., Rothlin E., Bonner J. E., Stater I. H., Hodge H. C. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 122, 5, 470—471.
Bradley P. B. II Conferentia Hungarica pro therapia et investigatione in pharmacologia. Budapest, 1964, 43—52.
Bradley P. B. Neuropharmacology, 1959, 11—19.
Bradley P. New Scientist, 1965, 25, 427, 146—148.
Bradley P. B. Neuropsyhopharmacology, 1967, 376.
Bradley P. B., Elkes J. J. Physiol., 1953, 120, 1—2, 14a.
Bradley P. B., Elkes J. Brain, 1957, 80, 1, 77—118.
Bradley P. B., Elkes J. Metabolism of the nervous system. 1957, 515—521.
Bradley P. B., Elkes C., Elkes J. J. Physiol., 1953, 121, 2, 50.
Bradley P. B., Hance A. J. EEG Clin. Neurophysiol., 1956, 8, 4, 699—700.
Bradley P. B., Nicholson A. N. Coll. intern. Centre nat. rech. sci., 1962, 107, 445—460.
Brady I. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1956, 64, 4, 632—643.
Brady J. V. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 719—732.
Brady J. V. Fed. Proc., 1958, 17, 4, 1031—1043.
Brady J. V. Neurophychopharmacology, 1959, 275—281.
Brady J. V. The effect of pharmacologic agents on the nervous system. Baltimore, 1959, 104—125.
Brattemo C. E., Lassenices B. Nord. med., 1963, 69, 7, 193—197.
Brengelmann J. C., Laverty S. G., Lewis D. J. J. Ment. Sci., 1958, 104, 434, 144—152.
Brimblecombe R. W., Greem D. M. Int. J. Neuropharmacol., 1968, 7, 1, 15—21.
Brodie B. B. Clin. pharmacol. ther., 1962, 3, 3, 374—380.
Brodie B. B., Prockop D. J., Shore P. A. Postrad. Med., 1958, 24, 3, 296—304.
Brodie B. B., Shore P. A. Psychopharmacol. Front., 1959, 413—419.
Brouckova V., Slama J. Activ. Nerv. Super., 1964, 6, 3, 276—281.
Brown B. B. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 677—685.
Brown B. B., Feldman P., Braun D. L. Fed. Proc., 1955, 14, 1, 322—322.
Brown M. L., Gershon S., Long W. J., Korol B. Arch. Int. Pharmacodyn., 1966, 160, 2, 407—423.
Bruch E. A. J. Comp. Physiol. Psychol., 1957, 50, 6, 541—546.
Brücke F., Gogołak G., Stumpf Ch. Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1961, 240, 5, 461—478.
Brunand M., Sion G. Neuropsychopharmacology, 1959, 282—286.
Buchel L., Liblau L. Arch. Sci. Physiol., 1966, 20, 1, 9—20.

Buddenbrok W. Vergleichende Physiologie, Bd. II. Nervenphysiologie. Besel, 1953.
Bulle P. H. Chemical concepts of psychosis. 1958, 247—256.
Bunag R. D., Walaszek E. J. Arch. Int. Pharmacodyn., 1962, 135, 1—2, 142—151.
Burn J. H., Rand M. J. Ann. Rev. Pharmacol., 1965, 5, 163—182.
Burton R. M. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 695—697.
Busch A. K., Johnsen W. C. Dis. nev. syst., 1950, 11, 8, 241—246.
Cahn J., Herold M. Psychopharmacol. Front., 1959, 353—354.
Caldwell D. F., Domino E. F. Psychol. Repts, 1967, 20, 1, 199—205.
Callaway E., Band R. Arch. Neurol. Psychiat., 1958, 79, 1, 91—102.
Callaway E., Stone G. C. Clin. Pharmacol. exp. Ther., 1960, 1, 2, 247—267.
Callieri B., Mariani E. Psychotropic drugs. 1957, 63—64.
Candole C. A., McPail M. K. Cand. J. Biochem. Physiol., 1957, 35, 11, 1071—1083.
Cannizzaro G., Gascio G., Traina F. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 1966, 42, 7, 319—322.
Capuani A. Corriere farmac., 1964, 19, 5, 65—67.
Caputo D. V. J. Gen. Psychol., 1964, 104, 2, 311—320.
Carlson V. R. J. Comp. Physiol. Psychol., 1958, 51, 5, 528—531.
De Caro D. Psychotropic drugs. 1957, 296—299.
De Caro D., Mulas L. Lavoro neuropsichiatr., 1958, 22, 3, 415—428.
De Caro D., Mulas L. Lavoro neuropsichiatr., 1958, 23, 1, 46—58.
Carr C. J., Cosmides G. J. Proc. XXII Internat. Congr. Physiol. Sci., v. I, part 1, 1962, 5—12.
Celesia G. G., Jasper H. H. Neurology, 1966, 16, 11, 1053—1063.
Cerletti A. Neuropharmacology, 1955, 9—84.
Cerletti A. Chemical concepts of psychosis, 1958, 63—74.
Charalampous K. D., Kinross-Wright J. Texas State J. Med., 1963, 59, 9, 848—852.
Charatan F. B. Biol. Psychiat., 1959, 195—202.
Chatfield P. O., Lord S. T. EEG Clin Neurophysiol., 1955, 7, 4, 553—556.
Cheek F. E. Arch. Gen. Psychiat., 1963, 9, 6, 566—574.
Chen G., Weston K., Weston J. K. Neuropharmacology, 1959, 294—295.
Chessick R. D., Haertzen Ch. A., Wikler A. Arch. Gen. Psychiat., 1964, 10, 6, 653—658.
Chodera A. J. Pharmacy Pharmacol., 1963, 15, 6, 386—389.
Christiansen A., Baum R., Witt P. N. J. Pharmacol., 1962, 136, 1, 31—37.
Cier A. Rev. des corps de santé des armees, 1967, 8, 4, 483—494.
Claridge G. S., Hume W. I. Percept. a. Motor Skills, 1966, 23, 2, 456—458.
Clark L. D., Bliss E. L. Arch. Neurol. Psychiat., 1957, 78, 6, 653—655.
Cohen M. Arch. Int. Pharmacodyn., 1967, 169, 2, 412—420.
Cohen M. M., Hirschorn K., Frosch W. A. New Engl. J. Med., 1967, 277, 20, 1043—1049.
Cohen M., Wakeley H. Arch. Int. Pharmacodyn., 1968, 173, 2, 316—326.
Cohen S. J. Nerv. Ment. Dis., 1960, 130, 1, 30—40.
Cohen S. The use and misuse of lysergic acid diethylamide. London, 1965.
Cohen S. Ann. Rev. Pharmacol., 1967, 7, 301—318.
Cohen S., Ditman K. S JAMA, 1962, 181, 2, 161—162.
Cohen S., Ditman K. S. Arch. Gen. Psychiat., 1963, 163, 8, 5, 475—480.
Cole J., Cafy M. JAMA, 1964, 187, 10, 758—761.
Cole J., Glees P. Arzneimittell-Forsch., 1967, 17, 3, 401—404.
Cole J., Katz M. JAMA, 1964, 187, 10, 758—761.
Condrau G. Acta Psychiat. Neurol., 1949, 24, 1, 9—32.
Cook L., Catania A. Fed. Proc., 1964, 23, 4, 1, 818—835.
Cook L., Kelleher R. T. Neuropsychopharmacology, 1961, 2, 77—92.

Cook L., Weidley E. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 740—752.
Cooper P. W. Afric Pharmacist., 1967, 9, 1, 6—9.
Costa E., Zetler G. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1959, 125, 3, 230—236.
Criscuoli P. M. Acta neurol., 1963, 18, 4, 433—482.
Curtis D. R., Ryall R. W. Nature (Engl.), 1963, 199, 4997, 1003—1004.
Delay J. Bull. Narcot., 1967, 19, 1, 1—15.
Delay J., Benda Ph. Encephale, 1958, 47, 3, 169—209; 4, 309—344.
Delay J., Deniker P., Verdeaux G., Ginestet D., Peron P. Encephale, 1962, 51, 6, 539—547.
Delay J., Thuillier J., Nakajima H., Durandin M. C. C. R. Soc. Biol., 1959, 159, 2, 244—248.
Delbarre B. C. R. Soc. Biol., 1967, 161, 6, 1441—1443.
Dell P., Bonvallet M. Adrenaline et Noradrenaline dans les mecanismes newcux centraux, GNPS, 1958, 235—249.
Denber H. C. B., Teller D. N., Kaufman D. Dis. Nerv. Syst., 1963, 24, 5, 302—303.
Dews P. B. Fed. Proc., 1958, 17, 4, 1024—1030.
Djahanguiri B., Guiti N. Nature, 1966, 212, 5057, 87—88.
Dhawan B. N. Arch. Int. Pharmacodyn., 1959, 123, 1—2, 186—194.
Dhawan B. N., Gupta G. P. Arch. Int. Pharmacodyn, 1959, 123, 1—2, 132—139.
Dilts S. L., Berry C. A. J. Pharmacol., 1967, 158, 2, 279—285.
Distefano V., Leary D. E. Fed. Proc., 1958, 17, 1, 364—364.
Divry P., Bobon J., Collard J. Neuropsychopharmacology, 1959, 542—545.
Dixon A. K. Experientia, 1968, 24, 7, 743—747.
Dolmierski R., Smoczynski S. Neurol. Neurochir. Psychiatr. Pol., 1961, 11, 3, 379—382.
Domino E. F. EEG Clin. Neurophysiol., 1960, 12, 1, 264—264.
Donald R. K. Chemical concepts of psychosis, 1958, 230—237.
Downing D. Quart. rev., 1962, 16, 2, 133—162.
Durant V. J. Ann. Med. Psychol., 1960, 1, 3, 401—526.
Dyrberg V., Hougs W., Johansen S. H. Acta Pharmacol. Toxicol., 1962, 19, 1, 68—72.
Dyrberg V., Johansen S. H., Jorgensen. Acta Anaest. Scand., 1962, 6, 2, 77—83.
Eidelberg E., Long M., Millei M. K. Int. J. Neuropharmacol., 1965, 4, 5, 255—264.
Eiduson S., Seller E., Yuwiler A., Eiduson B. T. Biochemistry and behavior, 1964.
Elder J. T. Int. J. Neuropharmac., 1964, 3, 3, 225—300.
Elder J. T., Dille J. M. J. Pharmacol. exp. ther., 1962, 136, 2, 162—168.
Elder J. T., Gogerty J. H., Dille J. M. Fed. Proc., 1957, 16, 1, 293—294.
Elder J. T., Shellenberger M. K. J. Pharmacol. exp. ther., 1962, 136, 3, 293—297.
Eldredge N. T., Read G., Cutting W. Med. exp., 1963, 8, 4—6, 265—277.
Elkes J. Neuropharmacology, 1956, 205—295.
Elkes J. Neuropharmacology, 1959, 166—166.
Elkes J., Elkes C., Bradley P. B. J. Ment. Sci., 1954, 100, 418, 125—128.
Evans L. T., Geronimus L. H., Kornetsky C., Abramson H. A. Science, 1956, 123, 3184, 26—26.
Evarts E. Arch. Neurol. Psychiat., 1956, 75, 1, 49—53.
Evarts E. V. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 479—495.
Evarts E. V. Pharmacologic effects on behavior. 1958, 173—194.
Evarts E. V. Chemical concepts of psychosis. 1958, 41—62.

Evarts E. V. Psychopharmacology, problems in evalution. 1959, 284—301.
Evarts E. V., Landau W., Freygang W., Marshall W. H. Am. J. Physiol., 1955, 182, 3, 594—598.
Fabing H. D. Science, 1955, 121, 3137, 208—209.
Faillace L. A., Szara S. Dis. Nerv. System, 1968, 29, 2, 124—126.
Fairchild M. D., Alles G. A., Jenden D. J., Mickey M. Int. J. Neuropharmacol., 1967, 6, 3, 151—167.
Fazio G., Giberti H. Neuropsychopharmacology, 1961, 2, 48—52.
Feldberg W. Metabolism of the nervous system. 1957, 493—514.
Ferry C. B. Physiol. Rev., 1966, 46, 3, 420—456.
Ferster C. B. Neuropsychopharmacology, 1967, 749—756.
Fink M. Arch. Neurol. Psychiat., 1958, 80, 3, 380—387.
Fink M. Rec. adv. biol. psychiat., 1966, 8, 115—118.
Fink M., Itil T. Neuropsychopharmacology, 1967, 381.
Fink Zd. Casop. lek. čes., 1963, 102, 12, 305—309.
Fink Z., Urban R. Activ. Nerv. super., 1966, 8, 4, 345—346.
Fischer R. J. Ment. Sci., 1954, 100, 420, 623—631.
Fischer R., Georgi F., Weber R. Schweiz. med. Wschr., 1951, 81, 34, 817—840.
Fischer R., Griffin F., Liss L. Ann. N. Acad. Sci., 1962, 96, 1, 44—65.
Fischer R., Rockey A. A. Experientia, 1967, 23, 2, 150—151.
Floru R., Herteanu H., Costin A., Srerescu-Volanschi M., Popescu I. Rev. fiziol. norm. si patol., 1958, 5, 4, 341.
Fogel S., Hoffer A. J. Clin. Exp. Psychopath., 1962, 23, 1, 11—16.
Forrer G. R. Am. Psychiat., 1951, 108, 2, 107—112.
Forrer G. R. J. Nerv. Ment. Dis., 1954, 120, 1—2, 40—43.
Forrer G. R. J. Nerv. Ment. Dis., 1956, 124, 3, 256—259.
Forrer G. R., Draper Ch., Grisell J. L. J. Nerv. Ment. Dis., 1953, 117, 3, 226—233.
Forrer G., Goldner R. D. Arch. Neurol. Psychiat., 1951, 65, 5, 581—588.
Freedman D. X. J. Pharmacol. exp. ther., 1961, 134, 2, 160—166.
Freedman D. X. Am. J. Psyzchiat., 1963, 119, 9, 843—850.
Freedman D. X., Aghajanian G. K. Lloydia, 1966, 29, 4, 309—314.
Freedman D. X., Appel J. B., Hartman F. R., Molliver M. E. J. Pharmacol., 1964, 143, 3, 309—313.
Freedman D. X., Giarman N. J. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 96, 1, 98—107.
Fried G., Antopol W. J. Appl. Physiol., 1957, 11, 1, 25—28.
Gabel N. W., Abood L. G. J. Med. Chem., 1965, 8, 5, 616—619.
Gaddum J. H. XX Int. Physiol. Congr. Brussels, 1956, 442.
Gaddum J. H. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 643—648.
Ganong W. F., Goldfien A., Halevy Al., Davidson J. M., Boryszka A. Acta Endocrin., 1961, 37, 4, 583—588.
Gastaut H., Ferrer S., Castells C. Confinia neurol., 1953, 13, 2, 102—120.
Gatti G. L. Psychotopic drugs, 1957, 125—135.
Geber W. F. Science, 1967, 158, 3798, 265—267.
Gershon S. Nature, 1960, 186, 4730, 1072—1073.
Gershon S. Rec. adv. biol. psychiat., 1966, 8, 141—149.
Gershon S., Bell C. Med. exp., 1963, 8, 1, 15—27.
Gessa G. L., Costa E., Kuntsman R., Brodie B. B. Life sci., 1962, 9, 441—452.
Gessner P. K., Page I. H. Am. J. Physiol., 1962, 203, 1, 167—172.
Gettner H. H., Rolo A., Abramson H. A. J. Physiol., 1965, 61, 1, 87—92.
Giarman N. J., Freedman D. X. Pharmacol. Rev., 1965, 17, 1—25.
Giberti F., Gregoretti L. Sistema nervoso, 1955, 7, 4, 301—310.

Giberti F., Gregoretti L. Neuropsychopharmacology, 1959, 576—578.
Giberti F., Roccatagliata G., Rossi R. Siotema nervoso, 1961, 13, 3, 167—175.
Ginzel K. H. Psychotropic drugs, 1957, 48—56.
McGlothlin W. H., Cohen S., McGlothlin N. J. J. Nerv. Ment. Dis., 1964, 139, 3, 266—273.
Gogerty J. H., Dille J. M. Fed. Proc., 1956, 15, 1, 428—428.
Gogerty J. H., Dille J. M. J. Pharmacol. exp. ther., 1957, 120, 3, 340—348.
Goldberger M. Acta anat., 1961, 46, 3, 185—191.
Goldstein L. J. Pharmacol. exp. ther., 1960, 128, 4, 392—396.
Goldstein L., Murphree H. B., Sugerman A. A., Pfeiffer C. C., Jenney E. H. Clin. pharmacol. ther., 1963, 4, 1, 10—21.
Gopulon C., Padmavati S. Indian J. Med. Res., 1957, 45, 3, 423—430.
Goudot A. C. R. Acad. Sci., 1963, 257, 7, 1503—1506.
Graham J. D. P., Khalidi A. J. fac. med. Jrag., 1954, 18, 1, 35—49.
Grandjean, Bättig K. Helv. Physiol. Acta, 1962, 20, 4, 373—381.
Greiner Th., Burch N. R., Edelberg R. Arch. Neurol. Psychiat., 1958, 79, 2, 208—210.
Grisell J. L., Bynum H. J. J. Nerv. Ment. Dis., 1956, 124, 3, 265—268.
Grof S., Vojtechovsky M., Vitek V. Activ. Nerv. Super., 1961, 3, 2, 209—210.
Gubler C., Laney M., Cartwhight G., Wintrobe M. J. Clin. Invest., 1953, 32, 5, 405—414.
Gupta G. P., Dhawan K. N., Dhawan B. N. Japan J. Pharmacol., 1968, 18, 2, 255—259.
Gurtler J. Ann. Moreau de Tours, Paris, 1965, 2, 344—348.
Guth P. S., Spirtes M. A. Neuropsychopharmacology, 1959, 319—323.
Guttman F., Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 1941.
Haas H. Bild. Wiss, 1965, 2, 2, 109—109.
Haley T. J. Psychotropic drugs, 1957, 313—318.
Haley Th., McCormick W. Fed. Proc., 1956, 15, 1, 433—433.
Haley T. J., Dasgupta S. R. Apch. Int. Pharmacodyn., 1958, 113, 3—4, 296—301.
Haley T. J., Rutschmann J. Experientia, 1957, 13, 5, 199—200.
Hamilton C. L., Wilpizeski C. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961, 108, 2, 319—321.
Hardegg W., Dohrmann R., Bechinger D. Arch. Exp. Path. Pharmakol., 1955, 224, 1, 55—65.
Harman W. W., McKim R. H., Mogar R. E., Fadiman J., Stolaroff M. J. Psychol. Repts., 1966, 19, 1, 211—227.
Haustein K. O. Arch. Int. Pharmacodyn., 1960, 128, 3—4, 500—510.
Heath R. G., Leach B. E. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 96, 1, 425—436.
Heath R. G., Leach B. E., Ryers L. W., Martens S., Feigley Ch. A. Am. J. Psychiat., 1958, 117, 8, 683—689.
Heath R. C., Martens S., Leach B. E., Cohen M., Feigley C. A. Am. J. Psychiat., 1958, 114, 10, 917—920.
Herman M., Nagler S. H. J. Nerv. Ment. dis., 1954, 120, 3—4, 268—272.
Hertz M. Försvarmsmedicin, 1967, 3, Suppl. 2, 141—148.
Herz A., Holzhäuser H., Teschemacher H. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1967, 142, 1, 21—26.
Heymans C., De Schaerdryver A. F. II Conferentia Hungarica pro therapia et investigatione in pharmacologia. Budapest, 1964, 29—34.
Higuchi H., Lendle L. Apch. Toxikol., 1966, 22, 2, 92—97.
Hill H. E., Bell E. C., Wikler A. Arch. Int. Pharmacodyn. ther., 1967, 165, 1, 212—226.
Himwich H. E. J. New. Ment. Dis., 1955, 122, 5, 413—423.

Himwich H. E. Proc. round table on lysergic acid diethylamide and mescaline in experim. psychiatry, 1956, 19—27.
Himwich H. E., Meter W. G., van, Owens H. E. Neuropsychopharmacology, 1959, 329—33.
Hirschorn K., Cohen M. M. Ann. Int. Med., 1967, 67, 5, 1109—1111.
Hoagland H. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 445—458.
Hoagland H., Rinkel M., Hyde R. N. Arch. Neupol. Psychiatr., 1955, 73, 1, 100—109.
Hoch P. H. Am. J. Psychiat., 1955, 111, 10, 787—790.
Hoch P. Proc. round. table on lysergic acid diethylamide and mescaline in experim. psychiatry, 1956, 8—12.
Hoch P. H. XX Intern. physiol. congr. Brussels, 1956, 429.
Hoch P. H., Cattell J. P., Pennes H. H. Am. J. Psychiat., 1952, 108, 8, 579—584.
Hoffer A. Psychotripoc drugs, 1957, 10—20.
Hoffer A. Int. Rev. Neurobiol., 1962, 4, 307—365.
Hoffer A. Clin. Pharmacol. Ther., 1965, 6, 2, 183—255.
Hoffer A., Osmond H. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 122, 5, 448—452.
Hoffer A., Osmond H. J. Nerv. Ment. Dis., 1959, 128, 1, 18—35.
Hoffer A., Osmond H., Smythies J. J. Ment. Sci., 1954, 100, 418, 29—45.
Hofmann A. Chemical concepts of psychosis. 1958, 85—90.
Hofmann A. Svensk kemisk tidskrift, 1960, 72, 12, 723—728.
Hofmann A. Die Mutterkornalcaloide. Stuttgart, 1964.
Hofmann A. Ind. J. Pharm., 1963, 25, 8, 245—245.
Holberg C. G., Laurell C. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1951, 3, 2, 103—114.
Hole G. Münch. Med. Wschr., 1967, 109, 26, 1389—1397.
Holfeld H. Med. Exptl., 1961, 5, 3—5, 209—214.
Hollister L. E. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 96, 1, 80—92.
Hollister L. E. Dis. Nerv. Syst., 1964, 25, 7, 427—429.
Hollister L. E., Prusmack J. J., Paulsen A., Rosenquist N. J. Nerv. Ment. Dis., 1960, 131, 5, 428—434.
Holloway R. L. Brain Res., 1968, 7, 2, 121—172.
Holmstedt B. Arch. Int. Phatmacodyn ther., 1965, 156, 2, 285—305.
Horackova E., Mosinger B., Vojechovsky M. Csl. Psychiat., 1958, 54, 4, 236—243.
Horackova E., Vojechovsky M. Csl. Psychiat., 1960, 5, 303—309.
Horibe M. Folia pharmacol. Japon, 1968, 64, 2, 144—158.
Horita A., Dille J. M. Science, 1954, 120, 3131, 1100—1011.
Horita A., Gogerty J. H. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1958, 122, 2, 195—200.
Horst L. Neuropsychopharmacology, 1961, 2, 282—287.
Horwitt M. K., Meyer B., Meyer A. C., Harvey C. C., Haffron D. Arch. Neurol. Psychiat., 1957, 78, 3, 275—282.
Hrebicek J. Acta Univ. palack. olomic. Fak. med., 1966, 40, 103—113.
Hügin W. Anaesthesist, 1962, 11, 10, 338—340.
Hyde R. W., Mering O., Morimoto K. J. Nerv. Ment. Dis., 1953, 118, 3, 266—268.
Irwin S. Psychopharmacol. Front., 1959, 251—258.
Irwin S., Egozcue J. Science, 1967, 157, 3786, 313—314.
Isbell H. Fed. Proc., 1956, 15, 1, 442—443.
Isbell H. Psychopharmacol., Front., 1959, 361—364.
Isbell H., Logan C. R. Arch. Neurol. Psychiat., 1957, 77, 3, 350—358.
Isbell H., Logan C. R., Miner E. Arch. Neurol. Psychiat., 1959, 81, 1, 20—27.
Itil T. M. Rec. Adv. Biol. Psychiat., 1966, 8, 151—174.
Itil T. M. Neuropsychopharmacology, 1967, 380.
Itil T., Fink M. Arzneimittel-Forsch., 1966, 16, 2a, 237—239.

Jacob J. Therapie, 1965, 20, 1, 252—252.
Jacob J. 3 Conf. hung. therap. et investig. pharmac. Budapest, 1964. Budapest, 1965, 95—106.
Jacob J., Laffle C. Acting Drugs. Praha, 1964, 249—261.
Jacobsen E. Psychotropic drugs, 1957, 119—124.
Jacobsen E. Clin. Pharmacol. Ther., 1963, 4, 4, 480—503.
Jarvik M. E. Psychopharmacology, 1956, 145—154.
Jarvik M. Pharmacologic effect on behavior, 1958, 203—221.
Jarvik M., Chorover S. Fed. Proc., 1958, 17, 1, 381—381.
Jelleff C. C., Carr C. J. XXI int. Congress physiol. sciences. Abstr. communications. Buenos Aires, 1959, 55.
Joaquim M., Fuster J. M. J. Nerv. Ment. Dis., 1959, 129, 3, 242—256.
Johnson R., Gold A., Freeman G. Am. J. Physiol., 1958, 192, 3, 581—584.
Joyce C. R. R. Neuropsychopharmacology, 1967, 241—243.
Jung R. Klin. Wschr., 1958, 36, 24, 1153—1167.
Kaneko Z. a. oth. Folia psychiat. neurol. Japon. Suppl., 1960, 6, 73—88.
Karn W. W., Mead B. T., Fishman J. J. Dis. Nerv. System., 1961, 5, 1, 268—272.
Kast E. Abhandl. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin. Klin. Med., 1966, 2, 317—322.
Katzenelbogen S., Fang A. D. Dis. Nerv. System., 1953, 14, 1, 85—88.
Kaul P. N. J. Pharmacol., 1962, 14, 4, 237—241.
Kaul P. N. J. Pharmacol., 1962, 14, 4, 243—248.
Kawai N., Yamamoto C. Brain Res., 1968, 7, 2, 325—328.
Keeler M. N. C. Med. J., 1967, 28, 8, 323—327.
Kety S. S. Science, 1959, 129, 3363, 1590—1596.
Keup W. Neuropsychopharmacology, 1959, 338—343.
Key B. J. Neuropsychopharmacology, 1961, 2, 158—158.
Key B. J. Nature, 1961, 190, 4772, 275—277.
Key B. J. Brit. Med. Bull., 1965, 21, 1, 30—35.
Kilimov N. Докл. Болг. АН, 1966, 19, 10, 961—964.
Killam E. K. Psychopharmacology, Problems in evalution. 1959, 20—45.
Killam K. F. Psychotropic drugs, 1957, 244—251.
Killam E. K., Killam K. F. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1958, 122, 1, 37a.
Killam K. F., Killam E. K. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1956, 116, 1, 35—36.
Kissel W. A. Am. J. Psychiat., 1962, 118, 9, 847— 848.
Klee G. D. Arch. Gen. Psychiat., 1962, 8, 5, 461—474.
Klee G. D., Bertino J., Callaway E., Weintraub W. J. Ment. Sci., 1960, 106, 442, 301—308.
Klee G. D., Weintraub W. Neuropharmacology, 1959, 457—460.
Koella W. P., Beaulien R. F., Bergen J. R. Int. J. Neuropharmacol., 1964, 3, 4, 397—403.
Koella W. P., Wells C. H. Am. J. Physiol., 1959, 196, 6, 1181—1184.
Koller Th., Monnier M. Arch. Int. Pharmacodyn., 1961, 134, 3—4, 385—407.
Konorski J. Integrative activity of the brain. An Interdisciplinary approach. 1967.
Kornetsky C. Arch. Neurol. Psychiat., 1957, 77, 6, 657—658.
Kostowski W. J. Pharmacol., 1966, 18, 11, 747—749.
Kowka Z. M. Am. J. Pharmacol., 1967, 139, 4, 136—154.
Krawzynski J. J. Neurochem., 1961, 7, 1, 1—4.
Krill A. E., Alpert H. J., Ostfeld A. M. Arch. Ophthalm., 1963, 69, 2, 180—185.
Krivoy W. A. Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1957, 12, 3, 361—364.
Krus D. M., Wapner S. C., Casey T. M. Arch. Gen. Psychiat., 1963, 8, 6, 557—563.

Krus D. M., Berger J. R., Resnick O. Life Sci., 1967, 6, 7, 1, 691—701.
Kuhn E., Rysanek K., Vitek V., Vojtechovsky M., Grof S. Multidimensional approach to the psychopharmacological experiment. Psychopharmacological methods. 1963, 281—301.
Kump S. Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol., 1962, 1, 111—115.
Kuramochi H., Takahashi R. Arch. Gen. Psychiat., 1964, 11, 2, 151—161.
Lajtha A. Pharmacologic effects on behavior. 1958, 126—151.
Lambert P. A. Encephale, 1964, 53, 4, 553—560.
Lande I. S., Porter R. B. Austr. J. exp. Biol. Med. Sci., 1963, 41, 2, 149—161.
Landle K., Paul H. A., Ri H. Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1964, 249, 4, 306—324.
Lang W., Gershon S., Holan G. J. Pharmacol., 1963, 15, 12, 831—840.
Langfitt Th. W., Finney L. A. Arch. Neurol., 1959, 1, 3, 269—281.
Lanz U., Cerletti A., Rothlin E. Helv. Physiol. Pharmacol., Acta, 1955, 13, 3, 207—216.
Lara G. A. Ciencias, 1966, 31, 2, 95—108.
Laurence D. R., Moulton R. Clinical pharmacology. London, 1960.
Leach B. E., Cohen M., Heath R. G., Martens S. Arch. Neurol. Psychiat., 1956, 76, 6, 635—642.
Lebovits B. Z., Visotsky H. N., Ostfeld A. M. Arch. Gen. Psychiat., 1962, 7, 1, 39—45.
Lehman H. E. Psychopharmacol. methods. 1963, 276—280.
Lennard H. L., Abramson H. A., Hewitt M. P. Neuropsychopharmacology, 1959, 625—630.
Leuner H. Nervenartz, 1968, 39, 8, 356—360.
Leuner H. Arzneimittel-Forsch., 1966, 16, 2a, 253—255.
Leuner H. Die experimentalle Psychose. Berlin, 1962.
Leuner H., Holfeld H. Psychiat. Neurol. (Basel), 1962, 143, 379—391.
Levy J. Acta Inst. Anesthesiol., 1961 (1962), 10, 55—69.
Levy J., Michel-Ber E. Therapie, 1967, 22, 6, 1277—1292.
Levy J., Michel-Ber E., Denys A., Fumagalli N. Therapie, 1967, 22, 5, 1039—1044.
Lewis J. L., McIlwain H. Biochem. J., 1954, 47, 4, 680—684.
Lhermitte F., Verdeaux J., Verdeaux G. Rev. Neurol., 1952, 86, 2, 81—88.
Liddel D. W., Weil-Malherbe H. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1953, 16, 1, 7—13.
Lienert G. A. Neuropsychopharmacology, 1959, 461—465.
Linton H. B., Langs R. J. Arch. Gen. Psychiat., 1964, 10, 5, 469—485.
Lipman V. C. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1967, 126, 1, 173—176.
Lippman R. W., Wrigth S. W., Perry T. L. Metabolism, 1957, 6, 6, Part 1, 495—503.
Longo V. G. Rend. Süper. Sanita, 1955, 18, 11, 1033—1044.
Longo V. G. Actual. Pharmacol., 1965, 18, 289—309.
Longo V. G. Pharmacol. Rev., 1966, 18, 2, 965—996.
Longo V. G., Bovet D. Acta Neurochir., 1964, 12, 2, 215—229.
Longo V. G., Carolis A. S., de. Progr. brain res., 1968, 28, 106—112.
Louria D. B. New Engl. Med., 1968, 278, 8, 435—438.
Luduena F. P., Branin M. J. J. Pharmac., Sci., 1966, 55, 3, 280—284.
Ludwig A. M., Levine J. Clin. Med., 1966, 73, 6, 21—22, 24.
MacLean J. R., MacDonald D. C., Byrne U. P., Hubbard A. M. Quart. J. Stud. Alcohole, 1961, 22, 1, 34—45.
Mahler D., Humoller F. Proc. soc. exp. biol. med., 1959, 102, 3, 697—701.
Malitz S., Wilkens B., Glusman M., Hoch P. H. Psychopharmacology, Pharmacologic effect on behavior. 1958, 224—246.

Malitz S., Wilkens B., Rochrig C., Hoch P. H. Psychiat. Quart., 1960, 34, 2, 333—345.
Mann P. I. G., Quastel I. H. Biochem. J., 1940, 34, 3, 414—420.
Marchbanks R. M. Biochem. Pharmacol., 1967, 16, 10, 1971—1979.
Marderosian A. D. Am. J. Pharm., 1968, 140, 3, 83—96.
Marino A., Banchi A. Arch. Int. Pharmacodyn, 1962, 140, 1—2, 143—150.
Mark H. H. JAMA, 1963, 186, 4, 430—431.
Markowitz H., Gubler G., Mahang G., Castright G., Wintrobe M. J. Clin. Invest., 1955, 34, 14, 1498—1508.
Marrazzi A. S. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 496—507.
Marrazzi A. S. Chemical concepts of psychosis. 1958, 305—316.
Marrazzi A. S. Neuropsychopharmacology, 1967, 814—818.
Marrazzi A. S., Hart R. R. Science, 1955, 121, 3140, 365—367.
Marrazzi A. S., Hart R., Chalmer R. K. J. Psychiat., 1964, 120, 8, 762—764.
Marrazzi A. S., Hart E. R., Pennes H. H., Peacock S. M., Progress Neurol. Psychiat., 1956, 11, 565—594.
Martens S., Vallbo S., Melander B. Biol. Psychiat., 1959, 273—284.
Martin A. Int. J. Soc. Psychiat., 1957, 3, 3, 188—195.
Masserman J. H. Neuropharmacology, 1959, 97—107.
Matefi L. Confinia Neurol., 1952, 12, 3, 146—177.
Materton B. J., Barrètt-Connor E. JAMA, 1967, 200, 12, 1126—1127.
Mayer-Gross W. Brit. Med. J., 1951, 2, 4727, 317—321.
Mayer-Gross W., McAdam W., Walker J. Nervenarzt, 1952, 23, 1, 30—31.
Mayer-Gross W., McAdam W., Walker J. J. Ment. Sci., 1953, 99, 417, 804—808.
McGaugh J. L., Petrinovich L. F. Int. Rev. Neurobiol., 1965, 8, 139—196.
Melander B., Martens S. Dis. Nerv. Syst., 1958, 19, 11, 478—479.
Meltzer D. J. Comp. Physiol., Psychol., 1965, 59, 2, 289—292.
Meyer B. I., Meyer A. C., Horwitt M. K. Am. J. Physiol., 1958, 194, 3, 581—584.
Meyerhof O., Randall L. Arch. Biochem., 1948, 17, 1, 171—183.
Migoshi A. Psychiat. Neurol. Jap., 1964, 66, 10, 826—836.
Miles R., Blonquist A. J. Neurophysiol., 1960, 23, 5, 471—84.
Miller J. J. J. Nerv. Ment. Dis., 1956, 124, 3, 260—264.
Miller J. J. J. Nerv. Ment. Dis., 1956, 124, 3, 269—275.
Miller N. E. Psychotropic drugs. 1957, 83—103.
Milman D. H. JAMA, 1967, 201, 11, 821—824.
Mirolli M., Welsh J. H. Comp. Neurochem., 1964, 433—443.
Misantone R. Corriere farmac., 1966, 21, 19, 462—464.
Molinengo I. Arch. Int. Pharmacodyn., ther., 1965, 157, 1, 28—42.
Monroe R. R., Heath R. G., Mickle W. A., Liewellyn R. C. EEG Clin. Neurophysiol., 1957, 9, 4, 623—642.
Müller D. Psychiat. Neurol. med. Psychol., 1959, 11, 12, 357—360.
Müller D. J. JAMA, 1967, 202, 7, 650—651.
Müller M. Helv. Med. Acta, 1961, 28, 4, 367—374.
Munoz L., Marconi G. Acta Psiquitat. Psicol., 1966, 12, 2, 144—152.
Murphree H. B. Clin. Pharmacol. Ther., 1962, 3, 3, 314—320.
Murphree H. B., De Maar E. W., Williams H. R., Bryan L. L. J. Pharmacol. Exper. Ther., 1958, 122, 1, 55a.
Murray P. A. J. Irish. Med. Ass., 1966, 54, 319, 21—23.
Muzio J. N., Roffwarg H. P., Kaufman E. EEG Clin. Neurophysiol., 1966, 21, 4, 313—324.
Nadel E., Burstein S., Hoagland H. Am. J. Physiol., 1957, 189, 1, 73—74.

Naess K., Rasmussen E. Acta Pharmacol. Toxicol., 1958, 15, 2, 99—114.
Naka S. Neuropsychopharmacology, 1959, 381—386.
Nakajima H. Prod. Pharmac., 1961, 16, 6, 226—229.
Nakajima H., Grandjean J. L., L'Huillier J., Thuillier J. Encephale, 1964, 53, I bis. 131—141.
Nandej K., Shanthaveerappa T. R., Bourne G. H. Acta Histochem., 1964, 17, 5—8, 259—267.
Neubauer H., Sundland D. M., Gershon S. Int. J. Neuropsychiat., 1966, 2, 3, 216—222.
Neybauer H., Sundland D. M., Gershon S. J. Nerv. Ment. Dis., 1966, 142, 3, 265—277.
Neuhoff V. Arzneimittel-Forsch., 1967, 17, 2, 176—181.
Neuhold K., Taeschler M., Cerletti A. Helv. Physiol. Acta, 1957, 15, 1, 1—7.
Nicholas A., Berkel N. A., Travis L. E., Olinger L. B., Dreikurs E.Arch. Neurol. Psychiat., 1956, 75, 6, 588—611.
Nicolau C. T., Chintescu M., Tonea Tr. Studii si cerc. fiziol. si neurol., 1953, 4, 1—2, 205—208.
Nielsen J., Ursula F., Takayuki T. Nature, 1968, 218, 5140, 488—489.
Niemegeers C., Janssen P. A. J. Pharmacy Pharmacol., 1960, 12, 12, 744—753.
Norton S. Psychotropic drugs, 1957, 73—82.
Oberts F. W., Christensen M. K., Grook J. W., Cresthull P. Med. J., 1957, 8, 12, 1726—1730.
Olds J., Killam K. F., Eiduson S. Psychotropic drugs, 1957, 235—243.
Oliverio A., Bovet-Nitti F., Bovet D. C. R. Acad. Sci., 1966, D262, 16, 1796—1801.
Opitz E. Psychiatr. Neurol. Med. Psychol., 1963, 15, 9, 366—372.
Osmond H. Neuropharmacology, 1955, 183—233.
Osmond H. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 418—434.
Osmond H. Chemical concepts of psychosis, 1958, 3—27.
Osmond H. New. Sci., 1961, 12, 267, 777—780.
Osmond H., Smythies J. J. Ment. Sci., 1952, 98, 309—315.
Ostfeld A. M. Fed. Proc., 1961, 20, 4, 876—884.
Ostfeld A. M., Abood L. G., Marcus D. A. Arch. Neurol. Psychiat., 1958, 79, 3, 317—322.
Pare C. M. B., La Brosse E. H. J. Psychiat. Res., 1963, 1, 4, 271—277.
Passouant P., Passouant-Fortaine Th., Cadilhac J. EEG clin. Neurophysiol., 1956, 8, 4, 702.
Paul H., Langs K. J., Barr H. L. J. Nerv. Ment. Dis., 1965, 140, 2, 132—145.
Pazzali A., Pepeu G. G. Int. J. Neuropharmacol., 1965, 4, 5, 291—299.
Pennes H. H. J. Nerv. Ment. Dis., 1954, 119, 2, 95—112.
Pepeu G., Giarman N. I. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1961, 37, 3, 131, 133.
Pepeu G., Bartolini A. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim, 1967, 43, 21, 1409—1412.
Peters J. J., Vonderahe A. R. J. Nerv. Ment. Dis., 1956, 124, 1, 69—73.
Petrilowitsch N., Herzog R. Psychiat. Neurol., 1966, 151, 4, 195—197.
Pfeiffer C. C. Clin. Pharmacol. Ther., 1962, 3, 3, 397—399.
Pfeiffer C. C., Jenney E. N. Ann. N. Y. Acid. Sci., 1957, 66, 3, 753—764.
Pierre R., Cahn J. Psychotropic drugs. 1957, 286—300.
Polak R. L., Meeuws M. M. Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 7, 989—992.
Pope A., Caveness W. Arch. Neurol. Psychiat., 1952, 68, 4, 425—443.

Proctor C. D., Ashley L. G., Potts J. L., Denefield B. A. Brain Res., 1967, 6, 4, 647—653.
Prodhan S. N., Beer B., Roth T., Dutta S. N. Arch. Int. Pharmacodyn. ther., 1967, 170, 2, 264—275.
Purpura D. P. Arch. Neurol. Psychiat., 1956, 75, 2, 122—131.
Purpura D. P. Arch. Neurol. Psychiat., 1956, 75, 2, 132—143.
Purpura D. P. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 515—536.
Quastel J. H., Scholefield P. G. Am. J. Med., 1958, 25, 3, 420—429.
Rajotte P. Can. Med. Ass. J., 1964, 91, 6, 293—300.
Rajotte P. Can. Med. Ass. J., 1964, 91, 7, 335—342.
Ravin H. A. Lancet, 1956, 1, 6923, 726—727.
Ray O. S., Marrazzi A. S. Fed. Proc., 1960, 19, 1, 24.
Ray O. S., Marrazzi A. S. Science, 1961, 133, 3465, 1705—1706.
Remond A., Conte C., Lesevre N. Rev. Neurol., 1963, 109, 3, 284—293.
Reynolds H. H., Peterson G. K. Psychol. Repts, 1966, 19, 1, 287—290.
Ricci G. E., Zamparo L. Pharmacol. Conditioning Learning and Retertion. Praha, 1965, 269—284.
Rinaldi F., Himwich H. E. Science, 1955, 122, 3161, 198—199.
Rinaldi F., Himwich H. E. J. Nev. Ment. Dis., 1955, 122, 5, 424—432.
Rinaldi F., Himwich H. E. Arch. Neurol. Psychiat., 1955, 73, 4, 387—395.
Rinaldi F., Himwich H. E. Arch. Neurol. Psychiat., 1955, 73, 4, 396—402.
Rinkel M. Neuropharmacology, 1955, 235—258.
Rinkel M. Proc. round table on lysergic acid diethylamide and mescaline in experim. psychiatry. 1956, 13—18.
Rinkel M. Chemical concepts of psychosis. 1958, 75—84.
Rinkel M., Hyde R. W., Solomon H. C. Dis. Nerv. System., 1954, 15, 9, 259—264.
Rinkel M., Hyde R. W., Solomon H. S., Hoagland H. Am. J. Psychiat., 1955, 111, 12, 881—895.
Rinkel M., De Shon L., Hyde R. W., Solomon H. C. Am. J. Psychiat., 1952, 108, 8, 572—578.
Robbins E., Robbins L., Frosch W. A., Stern M. Bull. N. Y. Acad. Med., 1967, 43, 11, 985—999.
Roberts M. H. T., Bradley P. B. Physiol. Behavior, 1967, 2, 4, 389—397.
Rogeness G. A., Krugman L. G., Abood L. G. Biochim. Biophys. Acta, 1966, 125, 2, 319—327.
Rosecrans J. A., Lovell R. A., Freedman D. X. Biochem. Pharmacol., 1967, 16, 10, 2011—2021.
Rosenberger D. E., Wolbach A. B., Miner E. J., Isbell H. Psychopharmacologia, 1963, 5, 1, 1—15.
Rosenthal S. H. Am. J. Psychiat., 1964, 121, 3, 238—244.
Rossi G. V. Am. J. Pharm., 1968, 140, 2, 38—43.
Rossiter D. P. Yale Sci. Mag. 1966, 40, 8, 6—8.
Rothlin E. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 459—468.
Rothlin E. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 668—676.
Rothlin E. Psychotropic drugs, 1957, 36—47.
Rothlin E. J. Pharmacy. Pharmacol., 1957, 9, 9, 569—587.
Rothlin E., Cerletti A. Proc. round table on lysergic acid diethylamide and mescaline in experim. psychiatry, 1956, 1—7.
Rothlin E., Cerletti A., Konzett H., Schalch W. R., Taeschler M. Experimentia, 1956, 12, 4, 154—155.
Roubicek J. Experimentalni psychosy. Praha, 1961.
Rougeul A. Acta neurol. Psychiatr. belg., 1966, 66, 12, 1023—1029.
Rougeul A., Agathon M. Int. J. Neuropharm., 1964, 3, 4, 353—360.

Rougeul A., Verdeaux J., Gogan P. Int. J. Neuropharm., 1965, 4, 5, 265—272.
Rovetta P. EEG clin. Neurophysiol., 1956, 8, 1, 15—24.
Ruckebusch M., Brunet-Tallon C., Sauvage E. C. R. Soc. Biol., 1966, 160, 1, 129—132.
Ruckebusch Y., Roche M., Schurch D. C. R. Soc. Biol., 1965, 159, 8—9, 1745—1747.
Rump S. Neurol. Neurochir. Psychiat., 1962, 1, 111—115.
Russel R. W. Dicovery, 1956, 17, 8, 314—318.
Russel R. W. Psychopharm. service center bull. December, 1960.
Sackler A. M., Weltman A. S., Owens H. Nature, 1963, 198, 4885, 1119—1120.
Sackler A. M., Weltman A. S., Owens H. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1966, 9, 2, 324—330.
Sackler A. M., Weltman A. S., Sparber S. B. Nature, 1963, 199, 4899, 1194—1195.
Sakamoto K. Folia Psychiat. Neurol. Japon, 1959, 13, 3, 257—257.
Salvatore S. Psychiat. Quart, 1960, 34, 2, 236—251.
Salvatore S., Hyde R. W. Arch. Neurol. Psychiat., 1956, 76, 1, 50—59.
Sandison R. A., Spencer A. M., Whitelaw J. D. A. J. Ment. Sci., 1954, 100, 419, 491—507.
Sandison R. C., Walk A. Hallucinogenic drugs and their psychoterapeutic use. London, 1963.
Sanguineti I., Negri V. U., Laricchia R. EEG clin. Neurophysiol., 1955, 7, 3, 445—445.
Sankar D. V. S. Fed. Proc., 1960, 19, 1, 264—264.
Sankar D. V., Broer H. H., Cates N. Nature, 1963, 200, 4906, 582—583.
Sankar D. V. S., Broer H. H., Cates N., Sankar D. B. Trans. N. Y. Acad. Sci., 1964, 26, 3, 369—376.
Sankar D. V. S., Gold E., Sankar D. B. Rec. Adv. Biol. Psychiat., 1962, 4, 247—256.
Sankar D. V. S., Phipps E., Gold E., Sankar D. B. An. N. Y. Acad. Sci., 1962, 96, 1, 93—107.
Sankar D. V., Sankar D. B., Phipps E., Gold E. Nature, 1961, 191, 4787, 499—500.
Savage Ch. Am. J. Psychiat., 1952, 108, 12, 896—900.
Savini E. C., Moulin M. A., Pariente G. E., Herrou M. Therapie, 1967, 22, 4, 843—852.
Savoldi F., Mille T. T. Farm. Ed. Sci., 1967, 22, 8, 656—66.
Saxena A., Bhattacharya B. K., Mukerji B. Arch. Int. Pharmacodyn., 1962, 140, 1—2, 327—335.
Scheinberg J. H., Harris R. S., Morrell A. G., Dubin D. Neurology, 1958, 84, Suppl. 1, 44—51.
Schmidt J. Acta Biol. Med. Germ., 1963, 10, 3—4, 343—349.
Schmid P. B. Arzneimittel-Forsch., 1967, 17, 4, 485—490.
Schneider I. A. Pharmacologie effects on Behavior, 1958, 75—87.
Schultes R. E. Lloydia, 1966, 29, 4, 293—308.
Schwarts M. Milit. Med., 1967, 132, 9, 667—673.
Schwartz A. S., Cheney C. Life Sci., 1965, 4, 7, 711—778.
Schwarz B. E., Sem-Jacobsen C. W., Petersen M. C. Arch. Neurol. Psychiat., 1956, 75, 5, 579—587.
Schwarz B. E., Wakin K. G., Bickford R. G., Lichtenheld F. Arch. Neurol. Psychiat, 1956, 75, 1, 83—90.
Schweigerdt A. K., Stewart A. H., Himwich H. E. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1966, 151, 3, 353—359.
Sedman G. Brit. J. Psychiat., 1966, 8, 3, 10—17.
Sedman G., Kenna I. C. Psychiat. Neurol., 1964, 147, 3, 129—137.
Sharman D. E. Brit. Med. Bull., 1965, 21, 1, 62—65.

Shon, de, H., Rinkel M., Solomon H. Psychiat. Quart., 1952, 26, 1, 33—53.
Sicuteri F. Triangel, 1963, 6, 3, 116—125.
Sidley N. A., Schoenfeld W. N. J. Exp. Analysis Behavior, 1963, 6, 2, 293—295.
Sigwald J., Breton J. Encephale, 1962, 51, 6, 548—560.
Silvestein A. B., Klee G. D. J. Clin. Exp. Psychopath., 1960, 21, 4, 300—303.
Slater I. H., Davis K. H., Leary D. E., Boyd E. S. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1955, 113, 48—49.
Slaytor M., Pennefather J. N., Wright S. E. Experientia, 1959, 15, 3, 111—111.
Sloane B., Doust J. W. J. Ment. Sci., 1954, 100, 418, 129—144.
Slocombe A. G. Fed. Proc., 1956, 15, 1, 172—172.
Smart R. G., Bateman K. Canad. Med. Ass. J., 1967, 97, 20, 1214—1221.
Smith R. R., Wagman A. I., Wagman W., Pfeiffer C. C., Riopelle A. J. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1957, 3, 3, 317—323.
Smith C. M., Walaszek E. J. Arch. Int. Pharmacodyn., 1962, 138, 3—4, 429—436.
Smoczynski I. Neurol. Neurochir. Psychol., 1964, 14, 4, 623—627.
Smythies J. R. Lancet, 1958, 2, 7041, 308—313.
Smythies J. R. Nature, 1959, 183, 4660, 545—546.
Snyder S. H., Reivich M. Nature, 1966, 209, 5028, 1093—1095.
Sokoloff L., Perlin S., Kornetsky C., Kety S. Fed. Proc., 1956, 15, 1, 174—174.
Solms H. Schweiz Arch. Neurol. Psychiat., 1954, 73, 1—2, 440—444.
Spenser A. M. Brit. J. Psychiat., 1963, 109, 458, 37—45.
Spirtes M. A., Guth P. S., Polley E. H. Experientia, 1958, 14, 11, 428—428.
Stacoy R. S. Acta Physiol. Pharmacol. Neerl., 1959, 8, 2, 222—239.
Stähelin H., Taeschler M. Helv. physiol. Pharm. Acta, 1959, 17, 1, 23—33.
Stern J. A., Ulett G. A., Smith K. Arch. Gen. Psychiat., 1959, 1, 3, 342—345.
Stevens J. R., Kim C., MacLean P. D. Arch. Neurol., 1961, 4, 1, 47—54.
Stevenson H. G. Med. J. Austr., 1965, 2, 24, 986—989.
Stoll W. A. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1947, 60, 1—2, 279—323
Stoll W. Schweiz. med. Wschr., 1949, 79, 5, 110—111.
Stoll W. Dtschr. med. Wschr., 1953, 78, 42, 1449—1449.
Stoll A., Hofmann A. Helv. Chim. Acta, 1943, 26, 3, 944—965.
Stoll A., Petrzilka T., Rutschman J., Hofmann A., Gunthard K. H. Helv. Chim., Acta, 1954, 37, 2039—2057.
Stoll A., Rothlin E., Rutschmann J., Schalch W. R. Experientia, 1955, 11, 10, 396—397.
Stoll A., Rutschman J., Hofmann A. Helv. Chim., Acta, 1954, 37, 3, 820—824.
Stone V., Moon W., Shaw F. H. Brit. Med. J., 1961, 4224, 471—473.
Stumpf Ch. Int. Rev. Neurobiol., 1965, 8, 77—138.
Sturtevant F. M., Drill V. A. Anat. Rec., 1956, 125, 3, 607—607.
Szara S. Psychotropic drugs. 1957, 460—467.
Taborsky J. Med. Pharm. Exp., 1967, 17, 1, 6—10.
Taeschler M. Neuropsychopharmacology, 1967, 393—397.
Taeschler M., Cerletti A. J. Physiol., 1958, 50, 2, 530—534.
Taeschler M., Weidmann H., Cerletti A. Helv. Physiol. Pharmacol., Acta, 1960, 18, 1, 43.
Takagi H., Ban Takashi. Japan. J. Pharm., 1960, 10, 1, 7—14.
Tamano N., Kuriaki K. Arch. Int. Pharmacodyn., 1961, 132, 1—2, 49—59.

Thomas J. J., Dryon L. J. Pharmac. Belg., 1967, 22, 5—6, 163—187.
Thompson R. H. S., Tickner A., Webster G. R. Brit. J. Pharm., 1955, 10, 1, 61—65.
Thuillier J. K. Chemical concepts of psychosis. 1958, 91—105.
Thuillier J. Psychopharm. Front., 1959, 241—244.
Thuillier J., Nakajima H. Arzneimittel-Forsch., 1966, 16, 2a, 222—226.
Thuillier J., Nakajima H., Gzandjean J. L., L'Huillier J. L. Encephale, 1962, 51, 6, 495—502; 1964, 53, 4, 536—542.
Tilney F. The brain from ape to man. New York, 1928.
Tonini G., Montanari C. Confin. Neurol., 1955, 15, 4, 225—239.
Trout D. Z. Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111, 3, 334—341.
Turner W. J. Dis. Nerv. Syst., 1956, 17, 6, 193—197.
Ungher J., Rogezea R. Rev. roum. neurol., 1965, 2, 4, 252—280.
Uyeno E. T. Int. J. Neuropharmacol., 1966, 5, 4, 317—322.
Verhave Th., Oven J. E., Slater O. H. Psychopharmacology. Pharmacologic effect on behavior. 1958, 267—301.
Vinar O. Psychiat. Neurol. Med. Psychol., 1958, 10, 6, 162—166.
Voitěchovsky M., Crof. S. Csl. Psychiat, 1966, 62, 5, 303—308.
Voiěchovsky M., Grof S. Csl. Psychiat., 1960, 4, 221—233.
Voitěchovsky M., Grof S., Vitek V., Rysanek K., Bultasova H. Wien. Z. Hervenheilk., 1960, 17, 3—4, 279—308.
Voitěchovsky M., Vitek V., Rysanek K. Arzneimittel-Forsch., 1966, 16, 2a, 240—242.
Voitěchovsky M., Vitek V., Rysanek, Bultasova H. Experientia, 1958, 14, 11, 422—423.
Votava Z. Actual. pharmacol., Ser. 19, 1966, 187—204.
Votava Z., Benesova O., Metysova I., Souskova M. Psychopharmacological methods, 1963, 31—40.
Votava Z., Glisson S. N., Himwich H. E. Int. J. Neuropharm., 1967, 6, 6, 543—547.
Votava Z., Lamplova I. J. Physiol. bohemosl., 1959, 8, 6, 545—551.
Votava Z., Lamplova I. Neuropsychopharmacology, 1961, 2, 68—73.
Votava Z., Podvalova I., Vojtěchovsky M. Arzneimittel-Forsch., 1966, 16, 2a, 220—222.
Wada J., Gibson W. Arch. Neurol. Psychiat., 1959, 81, 6, 747—764.
Wada T., Horigome S., Sakurada T. Tohoku J. Exp. Med., 1960, 72, 4, 398—404.
Walther-Büel H. Schweiz. med. Wschr., 1953, 83, May 23, 483—487.
Wapner S., Krus D. Arch. Gen. Psychiat., 1959, 1, 4, 417—419.
Weid H., Dean W., Davis G. J. Neurophysiol., 1959, 22, 5, 524—537.
Weidmann H., Cerletti A. Helv. Physiol. Acta, 1957, 15, 3, 376—383.
Weiss B., Abramson H. A., Baron H. A., Baron M. O. Arch. Neurol. Psychiat., 1958, 80, 3, 345—350.
Weiss B., Laties V. G. Fed. Proc., 1967, 26, 4, 1146—1159.
Wescor W. C., Green R. E., McNamara B. P., Krop S. J. Pharm., 1948, 92, 1, 63—72.
West L. J., Pierce Ch. M., Thomas W. D. Science, 1962, 138, 3545, 1100—1102.
Whitaker L. H. Med. J. Austr., 1964, 1, 2, 36—41.
White R. P. Progr. brain Res., 1965, 16, 169—183.
White R. EEG clin. Neurophysiol., 1965, 19, 16—24.
White R. P. Rec. adv. biol. psychiat., 1966, 8, 127, 139.
White R. P., Daigneault E. A. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1959, 125, 4, 339—346.
White R. P., Nash C. B., Westerbeke E. J., Possanza G. J. Arch. Int. Pharmacodyn., 1961, 132, 3—4, 349—363.
White R. P., Rinaldi F., Himwich H. E. J. Appl. Physiol., 1956, 8, 6, 635—642.

White R. P., Rudolf A. S. Neuropsychopharmacology, 1967, 386.
White R. P., Sewell H. H., Rudolf A. S. EEG clin. Neurophysiol., 1965, 19, 16—24.
Whitlock R. A., Fama P. G. Med. J. Austr., 1966, 2 16, 763—764.
Widroe H. T. Clin. Toxicol., 1968, 2, 179.185.
Wikler A. Am. J. Psychiat., 1952, 108, 8, 590—599.
Wikler A. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1952, 79, 2, 261—265.
Wikler A. The relation of psychiatry to pharmacology. Baltimore, 1957.
Wilber C. G., Burke J. A. Life Sci., 1963, 2, 134—138.
Wilkens B., Malitz S., Esecover H. Am. J. Psychiat., 1962, 118, 9, 815—817.
Winkel K. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1958, 267, 5, 419—425.
Winter C., Flataker L. J. Pharmacol. exp. Ther., 1951, 101, 2, 156—162.
Winter Ch. A., Flataker L. Proc. soc. exp. biol. and med., 1956, 92, 2, 285—289.
Witt P. N. Experientia, 1951, 7, 8, 310—311.
Woolley D. W. Proc. nat. Acad. Sci., 1955, 41, 6, 338—344.
Woolley D. W. Chemical concepts of psychosis. 1958, 176—189.
Woolley D. W. Psychopharmacology. Pharmacologic effects on behavior. 1958, 152, 170.
Woolley D. W. The biochemical basis of psychoses or the serotonin hypothesis about mental disease. New York, 1962.
Woolley D. W., Shaw E. A. Proc. Nat. Acad. Sci., 1954, 40, 288—331.
Woolley D. W., Shaw E. Brit. Med. J., 1954, 4880, 122—126.
Zejmalova E. V., Votava Z. Cesk. farmac., 1962, 11, 9, 466—469.
Zsigmond E. K., Foldes F. F., Foldes V. Fed. Proc., 1960, 19, 1, 266—266.
Yamamoto K., Domino E. F. Int. J. Neuropharm., 1967, 6, 5, 357—373.

СОДЕРЖАНИЕ

Григорий Исаевич Мильштейн,
Леонид Иванович Спивак
ПСИХОТОМИМЕТИКИ

Редактор *Б. С. Биленский*
Художественный редактор *А. И. Приймак*
Обложка художника *Б. Н. Осенчакова*
Технический редактор *Г. Т. Лебедева*
Корректоры *Р. И. Гольдина* и *А. Е. Хомякова*

Сдано в набор 26/VIII 1970 г. Подписано к печати 7/IV 1971 г.
Формат бумаги 60×90[1]/[16]. Печ. л. 9,5. Бум. л. 4,75. Уч.-изд. л. 9,96.
ЛН-79. Тираж 6700 экз. Цена 60 к. Заказ. № 755.
Бумага типографская № 2.

Издательство «Медицина», Ленинградское отделение.
Ленинград, Д-104, ул. Некрасова, 10.

Ордена Трудового Красного Знамени
Ленинградская типография № 2 имени Евгении Соколовой
Главполиграфпрома Комитета по печати при Совете Министров СССР,
Измайловский проспект, 29.